

Aus dem Physiologischen Institut der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für physiologische Genomik

Vorstand: Prof. Dr. Magdalena Götz

**Die klassische Konditionierung von Atmung und posturalen
Reflexen bei gesunden Probanden und Patienten mit
Kleinhirnerkrankungen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfram Föhre
Ulm
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F.P. Kolb

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Strupp
Priv. Doz. Dr. Vera Zingler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Motorik und motorisches Lernen	1
1.2	Atmung und Regulation der Atmung	3
2	Fragestellung	5
3	Methoden	7
3.1	Versuchspersonen	7
3.2	Versuchsaufbau	9
3.3	Versuchsdurchführung	9
3.4	Datenaufnahme	13
3.4.1	Muskelaktivität	13
3.4.2	Atemsignale	14
3.4.3	Kraftsignale	14
3.5	Datenanalyse	14
3.5.1	Qualitative Analyse der Respirationsverläufe	15
3.5.2	Quantitative Auswertung der Respirationsverläufe	19
3.5.3	Definition einer unbedingten und einer bedingten Antwort	22
3.5.4	Auswertung der Muskelaktivität	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Qualitative Ergebnisse aus der Analyse der Respirationsverläufe	24
4.1.1	Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl1	24
4.1.1.1	Antworten einer Einzelperson	24
4.1.1.2	Gruppenanalyse ctrl1	27
4.1.2	Ergebnisse der Versuchsgruppe cbl	32
4.1.2.1	Antworten eines Patienten	32
4.1.2.2	Gruppenanalyse cbl	35
4.1.3	Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl2	38
4.1.3.1	Antworten einer Einzelperson	38
4.1.3.2	Gruppenanalyse ctrl2	40
4.2	Quantitative Datenanalyse	43
4.2.1	Ergebnisse der Einzelanalysen	43
4.2.1.1	Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl1	43
4.2.1.2	Ergebnisse der Versuchsgruppe cbl	44

4.2.1.3	Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl2	45
4.2.2	Gruppenanalyse	46
4.3	Qualitative Auswertung der muskulären Aktivität	47
5	Diskussion	50
5.1	Motorisches Lernen	50
5.2	Allgemeine Beobachtungen	55
5.3	Unkonditionierte und konditionierte Antworten der Versuchsgruppe ctrl1	57
5.4	Vergleich der Antworten der Versuchsgruppen cbl und ctrl2	60
6	Zusammenfassung	65
7	Summary	66
8	Literaturverzeichnis	67
9	Anhang	69
9.1	Abkürzungsverzeichnis	69
9.2	Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen	71
9.3	Position der Oberflächenelektroden für das EMG	72

1. Einleitung

1.1 Motorik und motorisches Lernen

Unter Motorik versteht man einerseits zielgerichtete Bewegungen (Willkürbewegungen), welche mit einer bestimmten Absicht verbunden sind, wie beispielsweise das Greifen nach einem Gegenstand. Zum anderen umfasst dieser Begriff auch die Körperhaltung. Bei der Körperhaltung handelt es sich um das Zusammenspiel von Muskeln, Knochen und Bändern mit der Aufgabe, die Position eines Körpers im Raum zu halten. Zu betonen ist, dass es sich hier um einen aktiven Prozess handelt, bei dem aufgrund von adaptiven und korrigierenden Mechanismen der Organismus auf Änderungen der Umweltbedingungen reagiert, und somit eine gleichmäßige Körperhaltung gewährleistet. Dabei wirken verschiedene zentrale motorische Strukturen im Rückenmark, Hirnstamm und Cerebellum, sowie Sinnesorgane wie das Vestibularissystem, das visuelle System und die Tiefensensibilität zusammen. Demzufolge äußern sich Störungen in den erwähnten motorischen Strukturen oder Sinnesorganen auch in einer gestörten Körperhaltung. Zur Diagnostik und Quantifizierung dieser Störungen bedient man sich im klinischen Alltag der Methode der Posturographie. Diese Methode wurde von Nashner et al. (1976) erstmals beschrieben. Dabei steht ein Proband ruhig auf einer dynamischen Standplattform. Durch eine für den Probanden unerwartete Bewegung dieser Plattform wird das Körperäquilibrium gestört. Dabei werden posturale Reaktionen ausgelöst, mit denen der Organismus auf die Störung reagiert, und die Position des Körpers im Raum wieder herstellt. Bei diesen posturalen Reaktionen handelt es sich um reflexartige Mechanismen, welche durch verschiedene sensorische Afferenzen aus den Sinnesorganen hervorgerufen werden. Ein Teil der Reflexe sind angeborene, willentlich nicht unterdrückbare Antworten des Zentralen Nervensystems (ZNS) auf Reize, wie z.B. eine äußere Störung. Dabei wird ein Reiz durch einen Sensor aufgenommen und über einen afferenten Schenkel mittels sensibler Nervenfasern an das ZNS gesendet. Von dort aus wird die Reflexantwort über einen efferenten Schenkel an die motorischen Einheiten des Erfolgsorgans (Effektor) geleitet. Dieser Regelkreis wird als Reflexbogen bezeichnet. Unterschieden werden Eigenreflexe von Fremdreflexen. Bei den Eigenreflexen befindet sich der Rezeptor in demselben Organ wie der Effektor. Das einfachste Beispiel hierfür ist der monosynaptische

Dehnungsreflex, bei dem lediglich eine synaptische Verschaltung vorhanden ist. Bei den polysynaptischen Fremdreflexen befinden sich Rezeptor und Effektor in unterschiedlichen Organen. Hier ist zwischen dem afferenten und efferenten Schenkel mindestens ein Interneuron geschaltet. Beispiele für polysynaptische Reflexe sind der Flexorreflex, der Lidschlußreflex oder auch posturale Reflexe. Im Gegensatz zu Willkürbewegungen laufen die posturalen Reaktionen im Wesentlichen unbewusst ab. Dabei können diese Reaktionen in Art und Ausprägung durch äußere Bedingungen modifiziert werden.

Im Gegensatz zum Wissensgedächtnis, bei dem es zu einer Änderung des Verhaltens aufgrund von bewusstem Eingreifen in Vorgänge kommt, wird die Anpassung oben genannter posturaler Reflexe an äußere Reize dem prozeduralen Gedächtnis (Verhaltensgedächtnis) zugeschrieben, dem nicht-kognitive Prozesse zugrunde liegen. Die Fertigkeiten des ZNS, diese nicht-kognitiven, prozeduralen Vorgänge zu etablieren, werden üblicherweise unter dem Begriff des motorischen Lernens verstanden (Ito, 1980; Bloedel et al., 1991). Dabei handelt es sich um plastische Prozesse, welche in unterschiedlichen motorischen Systemen wie dem Cerebellum, dem Hirnstamm sowie bestimmten Kortexarealen stattfinden. Prinzipiell lassen sich assoziative von nicht-assoziativen Prozessen unterscheiden. In die Klasse der nicht-assoziativen Vorgänge gehören die Habituation und die Adaptation. Unter Habituation versteht man eine sukzessive Abnahme der Reizantwort bei wiederholter Reizdarbietung gleicher Intensität. Dabei versucht das ZNS wichtige von unwichtigen Informationen zu trennen, indem es repetitiv eintreffende Signale allmählich ausblendet. Bei den erwähnten posturalen Reflexen, ausgelöst durch eine Standplattform, lässt sich das Phänomen der Habituation eindrucksvoll zeigen. Bei wiederholter Perturbation durch eine Standplattform mit unveränderter Intensität lässt sich eine allmähliche Amplitudenabnahme der gemessenen Muskelantworten bei gesunden Versuchspersonen beobachten (Kolb et al., 2002).

Das Phänomen der Adaptation wurde von Holst et al. (1937) beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Anpassung und Koordination (d.h. eine zeitliche Kopplung) zweier motorischer Prozesse. Ein Beispiel hierfür findet sich bei Ebert et al. (2000). Dabei konnten die Autoren eine Koordination zwischen rhythmischen Unterarmbewegungen und der Atmung zeigen. Bei dieser Anpassung, als Lernvorgang, ändert sich also das Verhalten aufgrund von wiederholt dargebotenen Reizen.

Im Gegensatz dazu stehen assoziative Lernvorgänge. Eine gute Möglichkeit, assoziative Lernvorgänge darzustellen, ist die von Pavlov 1927 eingeführte Methode der Klassischen Konditionierung. Das Prinzip dieser Methode besteht in der Änderung eines angeborenen Verhaltens (z.B. Reflex) durch die Gabe eines zunächst neutralen Reizes. In dem Paradigma von Pavlov wird durch einen unbedingten Reiz (unconditioned stimulus, US; in der hier vorliegenden Arbeit die Perturbation einer Standplattform) eine unbedingte Antwort (unconditioned response, UR; hier die posturale Reaktion) ausgelöst. Nun wird dem unbedingten Reiz US ein zunächst neutraler Reiz (akustisches Signal) vorausgeschickt. Bei repetitiver Gabe dieser gepaarten Reize werden zunehmend konditionierte Antworten (conditioned response, CR) durch den eingangs noch neutralen Reiz etabliert. Der neutrale Reiz wird also zu einem bedingten Reiz (conditioning stimulus, CS), der eine bedingte (konditionierte) Reaktion auslöst. Der Lernvorgang besteht hierbei in der Assoziation eines zunächst neutralen Reizes mit einem angeborenen Reiz.

1.2 Atmung und Regulation der Atmung

Die Atmung ist ein kontinuierlich stattfindender, autonomer motorischer Vorgang, welcher zumeist unbewusst abläuft, aber ebenso willentlich beeinflusst werden kann. Bei einem Atemzyklus werden drei Phasen unterschieden: die Inspiration, die Postinspiration und die Expiration. Die Inspiration besteht aus einer Kontraktion des Zwerchfells, sowie der inspiratorischen Interkostalmuskulatur was zu einem Absinken der Zwerchfellkuppel sowie zu einer Erweiterung des Brustkorbes führt. Durch die Volumenzunahme im Alveolarbereich entsteht ein Unterdruck, sodass es zu einem Einströmen von Luft in die Lungen kommt. Der erste Teil der Expiration beginnt mit der Postinspiration. Durch ein Nachlassen der Kontraktion von Zwerchfell und Interkostalmuskulatur strömt die Atemluft zunächst passiv aus dem Thorax. Die eigentliche Expirationsphase ist hingegen wiederum ein aktiver Prozess. Hier kontrahieren sich die expiratorische Interkostalmuskulatur, sowie die abdominellen Muskeln (Mm. obliquus abdominis, transversus abdominis und quadratus lumborum). Der Brustkorb wird so verkleinert, und das Zwerchfell angehoben. Somit wird durch eine Volumenabnahme im Alveolarbereich ein Ausströmen der Luft aus dem Thoraxraum erreicht (Richter, 1994). Die drei Phasen des Atemzyklus werden von respiratorischen Neuronen, welche in der Formatio reticularis lokalisiert sind,

gesteuert. Dabei werden sechs Klassen an Neuronen unterschieden, welche bei der jeweiligen Atemphase entladen. Die Atmung sowie der Atemrhythmus laufen zumeist autonom ab und dienen der Aufrechterhaltung wichtiger vitaler Funktionen, wie des pH-Haushaltes, der Elimination von CO₂ und letztlich der Sauerstoffversorgung des Organismus. Die Generation des Atemrhythmus erfolgt in der Medulla oblongata. Hier befindet sich die paarig angelegte ventrale respiratorische Gruppe (VRG), welche aus einem säulenartigen neuronalen Netzwerk verschiedener Kerngebiete besteht (Übersicht in Feldmann et al., 2006). Eine besondere Bedeutung als Taktgeber des Atemrhythmus scheint dabei dem in der VRG enthaltenen prä-Bötzinger-Komplex zuzukommen (Smith et al., 2000). Dabei erhält dieses neuronale Netzwerk ständig Informationen von kortikalen, subkortikalen und spinalen Strukturen, wodurch die Atmung den Bedürfnissen des Organismus entsprechend angepasst werden kann. Wie unter 1.1 angesprochen, gibt es Untersuchungen die belegen, dass die Atmung an verschiedene skeletto-motorische Bewegungen gekoppelt werden kann. Beispiele finden sich hier bei Bramble et al. (1983) über die Koordination von Atmung und Laufen bei Tieren und Menschen, bei Ebert et al. (2000), über die Koordination von Atmung an metronominduzierten Unterarmfolgebewegungen oder bei Raßler et al. (1996b) über die Koordination von Atmung und Fingerfolgebewegungen. Die genaueren Mechanismen, die diesen Koordinationsphänomenen zugrunde liegen werden bislang noch kontrovers diskutiert (Übersicht in Viala, 1997).

2. Fragestellung

Bereits in vorangegangenen Versuchsreihen konnte die Möglichkeit der Klassischen Konditionierung von angeborenen Reflexen gezeigt werden. Hierbei konnte beispielsweise die Konditionierbarkeit eines angeborenen Schutzreflexes, dem gekreuzten Streckreflex oder Flexorreflex, in gesunden Probandenkollektiven eindeutig nachgewiesen werden (Kolb et al., 1996; Kaulich et al., 2010). In der Arbeit von Kolb et al. (2002) gelang der Nachweis der Konditionierbarkeit posturaler Reflexe. Ziel dieser Untersuchungen war es, die Bedeutung des Kleinhirns für assoziative und nicht-assoziative Lernprozesse herauszufinden. Unter der Annahme, dass das Kleinhirn eine maßgebliche Rolle bei der Erlernung dieser motorischen Fähigkeiten spielt, wurden die o.g. Paradigmen auch an Patienten mit degenerativen cerebellären Erkrankungen untersucht. Dabei konnte auch bei diesen Patienten eine Konditionierbarkeit des Flexorreflexes nachgewiesen werden, wenn auch mit einer geringeren Auftretswahrscheinlichkeit und Ausprägung von konditionierten Antworten als bei gesunden Probanden (Timmann et al., 2000; Kaulich, 2007). Bei der Untersuchung von posturalen Reflexen an Patienten mit Kleinhirnerkrankungen, konnte hingegen die Konditionierbarkeit nicht nachgewiesen werden (Kolb et al., 2004).

In der Literatur finden sich darüber hinaus Nachweise, dass sich auch autonom-motorische Prozesse an skelettmotorische Prozesse koppeln lassen. In einer Arbeit von Ebert et al. (2000) konnte gezeigt werden, dass eine Koordination zwischen der Atmung und rhythmischen Unterarmbewegungen möglich ist. Zudem fanden die Autoren heraus, dass diese Kopplung abhängig von der Frequenz der Unterarmbewegungen war. Koutsouleris (2005) untersuchte die Koordination der Atmung und der Standmotorik auf vorhersehbare sinusförmige Plattformschwankungen. Die Autoren fanden dabei heraus, dass eine Koordination des Atem- mit dem Plattformrhythmus möglich ist. Auch in dieser Arbeit war die Kopplung frequenzabhängig, wobei der Kopplungsgrad bei Plattformfrequenzen im Bereich der Atemruhefrequenzen der Probanden am höchsten war. Beide Arbeitsgruppen testeten diese Paradigmen auch an Patienten mit cerebellären Erkrankungen. Dabei konnten Ebert et al. (1995) zeigen, dass die Koordination zwischen Atmung und rhythmischen, metronominduzierten Unterarmbewegungen bei diesen Patienten fehlte. Die Atmung wurde unregelmäßig bzw. setzte für bis zu 20

Sekunden sogar vollständig aus. Bei Koutsouleris (2005) zeigten die Patienten mit Kleinhirnerkrankungen eine deutlich schwächere Kopplung der Atmung mit der Plattformbewegung.

In der hier vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob für die Atmung als autonom-motorischer Prozess ein assoziativer Lernprozess mit Hilfe der Methode der Klassischen Konditionierung etabliert werden kann. Getestet wurde hierfür eine Gruppe von 20 jungen, gesunden Probanden. Daraufhin wurde eine Gruppe von Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen untersucht, die mit einer weiteren, alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollgruppe verglichen wurde.

3. Methoden

3.1 Versuchspersonen

Diese Studie wurde nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt (Nr.: 310/00 vom 01.02.2001). Jede der Testpersonen hatte vor dem Experiment schriftlich ein Einverständnis zu der Untersuchung gegeben.

Zunächst wurde eine Gruppe 20 junger, gesunder Probanden (9 weiblich, 11 männlich) getestet (Gruppe ctrl1; siehe Tab. 3.1). Der Altersdurchschnitt der Versuchspersonen betrug $24,9 \pm 1,2$ Jahre. Von keinem der Probanden waren neurologische, cardiopulmonale oder orthopädische Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Untersuchung bekannt. Anschließend wurde eine Gruppe von acht Patienten (cbl) getestet (3 weiblich, 5 männlich), welche degenerative Kleinhirnerkrankungen aufwiesen. Der Altersdurchschnitt betrug hier $42,1 \pm 10,3$ Jahre (Tab. 3.2). Keine der Patienten hatte bekannte orthopädische oder cardiopulmonale Vorerkrankungen. Die letzte Gruppe von Versuchspersonen bestand aus einer Kontrollgruppe (ctrl2) von zehn gesunden Probanden, wobei diese nach Alter und Geschlecht der Gruppe der Patienten angepasst wurde. Der Altersdurchschnitt betrug hier $42,8 \pm 9$ Jahre (Tab. 3.3). Darüber hinaus waren auch bei der Kontrollgruppe keine neurologischen, cardiopulmonalen oder orthopädischen Vorerkrankungen bekannt.

Bei allen Probanden wurde vor der Messung die Händigkeit erfragt, sowie das Sprungbein ermittelt. Dazu stand der Proband mit dem Rücken zum Versuchsleiter. Dieser brachte die Testperson durch einen leichten Stoß auf den Rücken aus dem Gleichgewicht, so dass der Proband einen Ausgleichsschritt vollziehen musste. Das Bein, mit dem dieser Ausgleichsschritt durchgeführt wurde, wurde als Sprungbein gewertet.

Gruppe ctrl1						
Proband	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)		Händigkeit	Sprungbein
ctrl1_1	w	23.3	76		rechts	links
ctrl1_2	w	24.8	54		rechts	rechts
ctrl1_3	w	24.5	55		rechts	links
ctrl1_4	w	24.3	61		rechts	rechts
ctrl1_5	w	23.5	61		rechts	rechts
ctrl1_6	w	24.6	52		rechts	rechts
ctrl1_7	m	28.3	76		rechts	links
ctrl1_8	m	24.5	59		rechts	links
ctrl1_9	m	24.1	72		rechts	links
ctrl1_10	m	24.4	54		rechts	links
ctrl1_11	m	24.2	73		links	links
ctrl1_12	w	26.7	76		rechts	links
ctrl1_13	w	23.6	76		rechts	links
ctrl1_14	m	24.0	72		rechts	links
ctrl1_15	m	25.8	71,5		rechts	rechts
ctrl1_16	m	25.7	67		rechts	rechts
ctrl1_17	m	25.2	71		rechts	links
ctrl1_18	m	24.0	60		rechts	links
ctrl1_19	w	25.5	63		rechts	rechts
ctrl1_20	m	25.5	62		rechts	links
ctrl1	m:w = 11:9	24.9 ± 1.2	65.6 ± 8.4		r:l = 19:1	r:l = 7:13

Tab. 3.1 enthält die Daten „Alter“, „Geschlecht“, „Gewicht“, „Händigkeit“ und „Sprungbein“ der Probanden der Versuchsgruppe ctrl1. Im untersten Teil der Tabelle sind die Mittelwerte und zugehörige Standardabweichungen von Alter und Gewicht, sowie das Geschlechterverhältnis aufgetragen.

Gruppe cbl								
Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Händigkeit	Sprungbein	Diagnose	Ataxiegrad	t _e (Jahre)
cbl_1	m	46.9	101	rechts	rechts	IDCA	33	7
cbl_2	m	21.5	80	rechts	links	EOCA	41	10
cbl_3	m	50.9	93	rechts	rechts	IDCA	17	18
cbl_4	m	54.2	80	rechts	rechts	MSA-c	33	8
cbl_5	w	43.0	87	rechts	rechts	ADCA, sPNPr	29	17
cbl_6	m	46.3	103	rechts	links	ADCA	20	7
cbl_7	w	37.7	60	rechts	rechts	FRDA	38	7
cbl_8	w	36.4	83	rechts	rechts	IDCA	39	11
cbl	m:w = 5:3	42.1 ± 10.3	85.88 ± 13.7	r:l = 8:0	r:l = 6:2		31.3 ± 8.8	10.6 ± 4.5

Tab. 3.2 zeigt die Patienten mit Kleinhirnerkrankungen der Gruppe cbl. Neben den Daten „Alter“, „Geschlecht“, „Gewicht“, „Händigkeit“ und „Sprungbein“ sind die jeweiligen Diagnosen, der Ataxiegrad nach der World Federation of Neurology sowie die Erkrankungsdauer (t_e) in Jahren angegeben. Die Abkürzungen der Diagnosen lauten wie folgt: **IDCA** Idiopathische cerebelläre Ataxie, **ADCA** Autosomal-dominante cerebelläre Ataxie, **sPNPr** sensible Polyneuropathie rechts, **FRDA** Friedreich Ataxie, **EOCA** early onset cerebelläre Ataxie, **MSA-c** cerebelläre Form der Multisystematrophie. Im untersten Teil der Tabelle sind die Geschlechterverhältnisse, sowie die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen von Alter, Gewicht, Ataxiegrad und Erkrankungsdauer aufgetragen.

Gruppe ctrl2						
Name	Geschlecht	Alter in Jahre	Gewicht		Händigkeit	Sprungbein
ctrl2_1	m	54.3	58		rechts	rechts
ctrl2_2	w	38.3	63		rechts	rechts
ctrl2_3	w	36.4	53		rechts	rechts
ctrl2_4	m	22.2	86		rechts	links
ctrl2_5	m	52.2	95		rechts	rechts
ctrl2_6	m	43.5	88		rechts	rechts
ctrl2_7	m	45.1	64		rechts	rechts
ctrl2_8	w	44.7	56		rechts	rechts
ctrl2_9	m	45.6	64		rechts	rechts
ctrl2_10	m	45.3	86		rechts	rechts
ctrl	m:w = 7:3	42.8 ± 9.0	71.3 ± 15.6		r:l = 10:0	r:l = 9:1

Tab. 3.3 enthält die Daten „Alter“, „Geschlecht“, „Gewicht“, „Händigkeit“ und „Sprungbein“ der Probanden der Versuchsgruppe ctrl2. Im untersten Teil der Tabelle sind die Mittelwerte und zugehörige Standardabweichungen von Alter und Gewicht, sowie das Geschlechterverhältnis der Probanden aufgetragen.

3.2 Versuchsaufbau

Unkonditionierter Stimulus (US)

Die Probanden standen während der Untersuchung auf einer computergesteuerten, dynamischen Standplattform der Firma Stopper, Burladingen, welche in der Horizontalebene ausgelenkt werden konnte. In unserer Studie benutzten wir als unkonditionierten Stimulus eine unerwartete Perturbation in Form einer Plattformrotation aus der Horizontalebene um 5 Grad nach oben ("Toes up") und anschließender Rückführung in die Ausgangsposition. Die Geschwindigkeit der Plattformbewegung betrug 50°/s, die Rotationsachse lag auf Höhe des Sprunggelenkes der Probanden. Damit dauerte die Auf- und Abwärtsbewegung der Plattform je 100 ms.

Konditionierender Stimulus (CS)

Als konditionierender Stimulus wurde den Probanden 500 ms vor der Plattformauslenkung ein akustisches Signal über einen Kopfhörer dargeboten. Es handelte sich dabei um einen Ton von 1000 Hertz, welcher mit einem Schalldruckpegel (SPL) von 55 dBA in das rechte Ohr der Testperson appliziert wurde. Der CS wurde von einem kontinuierlichen rosa Hintergrundrauschen (45 dBA SPL) überlagert, welches den Probanden akustisch von Hintergrundgeräuschen abschirmte. Die Steuerung der Plattform sowie die Gabe des konditionierenden Stimulus und des Hintergrundrauschens erfolgten durch den Aufnahmecomputer mittels eines eigens dafür entwickelten Programms.

3.3 Versuchsdurchführung

Vor dem Beginn der Untersuchung wurden zunächst die Personalien der Testpersonen aufgenommen. Danach wurde ihnen der Aufklärungsbogen (vgl. Anhang 9.2) vorgelegt, in dem der Versuchsablauf erklärt und auf mögliche Risiken hingewiesen wurde. Anschließend wurden die Beine des Probanden vermessen, um die Platzierung der Oberflächenelektroden für das Elektromyogramm (EMG) nach einem Normschema (vgl. Anhang 9.3) festzulegen. Dies diente der Vergleichbarkeit der Muskelantworten der Versuchspersonen. Nach Feststellen der Händigkeit und des Sprungbeines wurde den Probanden eine kurze Sporthose angezogen und ein Blutdruckmessgerät am rechten Arm befestigt. Die Kraft, die die Testperson aufgrund

ihres Gewichtes auf die Plattform ausübte, wurde über die Kraftaufnehmer für jedes Bein getrennt gemessen und notiert.

Während der Messung stand die Versuchsperson ruhig auf der Plattform. Aus den vertikalen Bodenkräften, welche der Proband auf die Standplattform ausübte, wurde die Projektion des Körperschwerpunkts (CVP) auf der Plattform ermittelt. Die Projektion der x- und der y-Komponente des Schwerpunkttrajektors wurde dem Probanden über einem Bildschirm, der im Abstand von 1,20 m vor ihm in Augenhöhe montiert war, angezeigt, wobei er aufgefordert wurde, die Ausgangsposition der Beine einzuhalten. Um Unfällen vorzubeugen, wurde jede Versuchsperson mit Hilfe von Klettergurten und Seilen, welche an einem stabilen Gerüst an der Decke befestigt waren, gesichert (Abb. 3.1).

Ein kompletter Versuch beinhaltete bei der Testung der Gruppe ctrl1 insgesamt 170 Einzelmessungen. Die Aufnahmelänge einer Einzelmessung betrug 4915 ms. Die Perturbation durch die Versuchsplattform (US) erfolgte 2500 ms nach Aufzeichnungsbeginn. Während der ersten 70 Messungen (US-alone_1) wurde den Testpersonen der unkonditionierte Stimulus dargeboten.

In den darauffolgenden 80 Messungen wurden der konditionierende Stimulus **und** der unkonditionierte Stimulus dargeboten (CSUS). Dabei wurde den Probanden zusätzlich zu dem US der CS bei 2000 ms nach Aufzeichnungsbeginn präsentiert. Der CS hatte eine Länge von 600 ms und endete gemeinsam mit dem Ende der Aufwärtsbewegung des US. Die letzten 20 Durchläufe bestanden wiederum aus US-alone Messungen (US-alone_2). Zwischen den Einzelmessungen lag ein randomisiertes Zeitfenster von 20 bis 35 Sekunden. Um einer Ermüdung der Probanden vorzubeugen, wurde der Versuch regelmäßig durch Pausen unterbrochen, in denen die Probanden sich setzen durften und etwas zu trinken bekamen. Zur Überwachung der Kreislaufsituation wurde in den Pausen sowie zu Beginn und zum Ende des Versuchs eine Blutdruckkontrolle durchgeführt. Die Fußposition der Probanden wurde zu Beginn des Versuchs auf der Standplattform markiert, um nach den Pausen dieselbe Ausgangsposition zu gewährleisten.

Die ersten beiden Pausen fanden nach jeweils 35 Durchläufen, die letzten beiden nach je 40 Durchläufen statt.

Die Versuchsdurchführung in den Gruppen cbl und ctrl2 unterschied sich in der Anzahl der Einzelmessungen. Insgesamt wurden bei diesen Gruppen 130 Durchläufe

vorgenommen. Bei den ersten 40 Einzelmessungen erfolgte eine ungepaarte Reizdarbietung (US-alone_1), gefolgt von 80 gepaarten Reizungen (CSUS) und wieder 10 abschließenden US-alone Messungen (US-alone_2). Die Pausen fanden hier nach der 20., 40., 70. und 100. Einzelmessung statt. Die kleinere Anzahl an Durchläufen im Vergleich zur Gruppe ctrl1 war aufgrund der verminderten Belastbarkeit der cbl-Gruppe notwendig geworden.

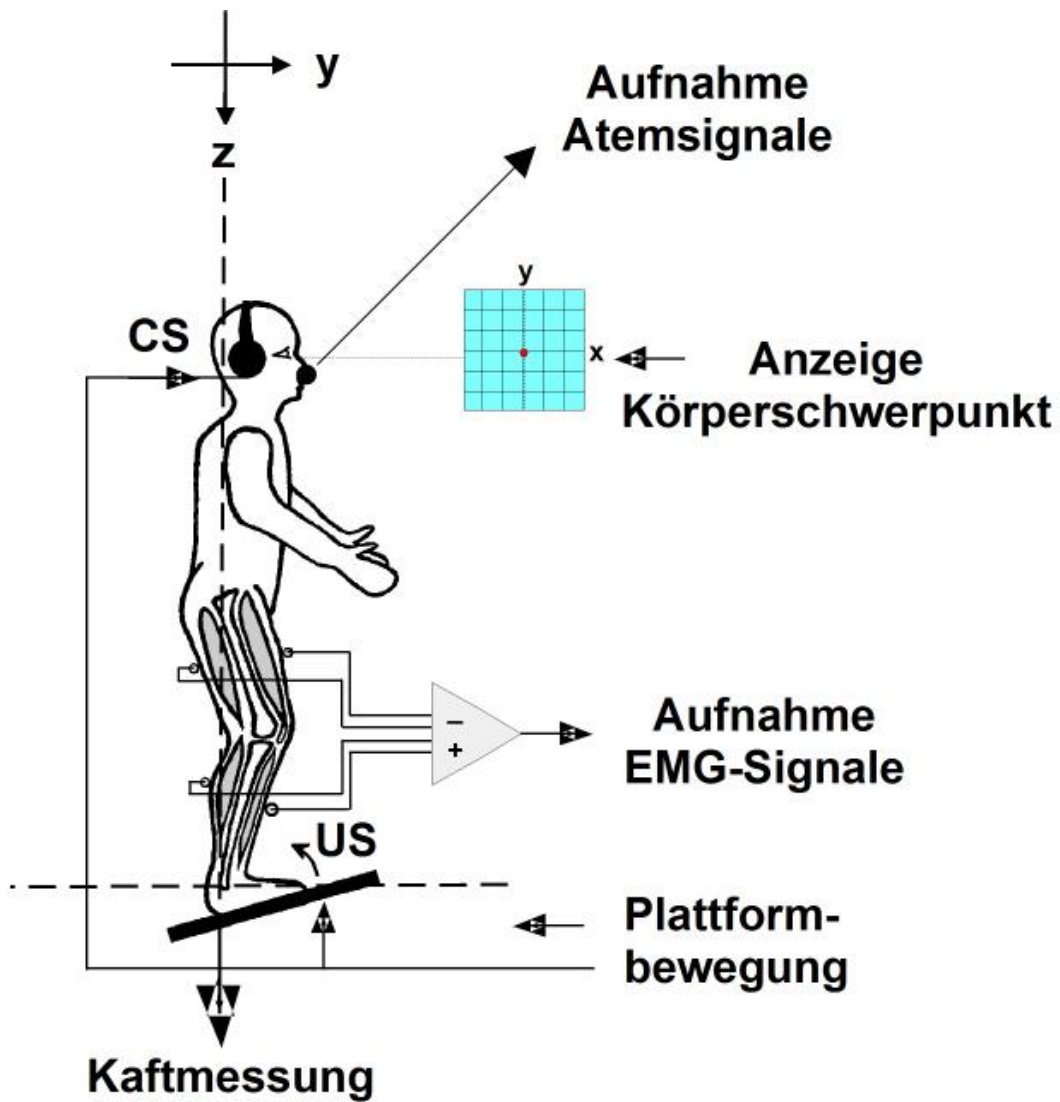


Abb. 3.1 Versuchsanordnung. Die Versuchsperson steht auf einer dynamischen Standplattform. Die Perturbation durch die Plattform dient als unconditionierter Stimulus (US). Die Verabreichung eines akustischen Signals dient als konditionierender Stimulus (CS). Auf der rechten Seite der Abbildung werden die aufgezeichneten Signale dargestellt, beginnend mit den abgeleiteten Atemsignalen in dem obersten Abschnitt und den aufgezeichneten Muskelaktivitäten (EMG) im mittleren Abschnitt. Im untersten Abschnitt sind aufgenommenen Kraftsignale dargestellt. Über die von dem Probanden auf die Plattform ausgeübten vertikalen Bodenkräfte wird die Körperschwerpunktsprojektion errechnet und dem Probanden auf einem Bildschirm dargestellt.

3.4 Datenaufnahme

In dieser Studie wurden drei Gruppen von Signalen (Abb. 3.1) aufgenommen. Dabei handelte es sich um die Muskelaktivität, die Atemsignale sowie die Bodenkräfte, die der Proband auf die Plattform ausübte. Die abgeleiteten Signale wurden zum Teil vorverstärkt und mit Hilfe eines modularen Aufnahmesystems (Mikrolink, Fa. WES-Elektronik), welches die Signale mit einer Abtastrate von mindestens 1 kHz pro Kanal aufnahm, digitalisiert und auf der Festplatte eines Computers abgespeichert. Insgesamt wurden 16 Kanäle aufgenommen. Die Kanalbelegung lautete wie folgt:

1. M. tibialis anterior rechts
2. M. gastrocnemius rechts
3. M. rectus femoris rechts
4. M. biceps femoris rechts
5. M. tibialis anterior links
6. M. gastrocnemius links
7. M. rectus femoris links
8. M. biceps femoris links
9. Atemsignal
10. Sollwert der Plattformbewegung
11. berechnete x-Komponente des CVP
12. berechnete y-Komponente des CVP
13. Bodenkraft z-Komponente (Gewicht, nullkompensiert)
14. Istwert der Plattformbewegung
15. Geschwindigkeit der Plattformbewegung
16. frei

3.4.1 Muskelaktivität

Die Aktivität der untersuchten Muskeln wurde in Form von EMG-Signalen erfasst. Dabei wurden die proximalen sowie die distalen Muskelgruppen beider Beine abgeleitet (M. tibialis anterior (TA), M. gastrocnemius (GA), M. rectus femoris (RF) und M. biceps femoris (BI)). Die Muskelaktivität wurde mit Hilfe herkömmlicher Oberflächenelektroden der Firma ARBO Medizintechnologie (H66LG, 55 mm)

abgegriffen. Die betreffende Hautoberfläche wurde vorher mit Isopropylalkohol (70%) gesäubert, entfettet und ggf. rasiert. Die abgeleiteten Muskelsignale wurden anschließend von Vorverstärkern, welche direkt an den Oberflächenelektroden angebracht wurden, verstärkt und danach bandpassgefiltert ($10 \text{ Hz} > f > 2\text{kHz}$), doppelweg-gleichgerichtet, sowie in einem weiteren Schritt tiefpassgefiltert ($f > 20\text{Hz}$). Die so erhaltenen Daten wurden schließlich auf der Festplatte des Aufnahmecomputers gespeichert. Darüber hinaus wurden allen Probanden angefeuchtete Erdungsmanschetten über den Sprunggelenken angelegt, um Störeinflüsse zu minimieren.

3.4.2 Atemsignale

Die Respirationsverläufe der Probanden wurden mittels eines nasalen Thermistors aufgenommen, der in die rechte Nasenöffnung eingebracht wurde und mit kurzer Ansprechzeit über Temperaturdifferenzmessung den Verlauf des Atemsignals registrierte. Die Atemzyklen konnten so zeitlich genau erfasst und auf der Festplatte des Aufnahmecomputers gespeichert werden.

3.4.3 Kraftsignale

Aus den Bodenkräften, welche der Proband in Ruhe bzw. während der Perturbation auf die Plattform ausübte, wurde der Verlauf der Center of vertical pressure (CVP) mithilfe des Aufnahmecomputers online ermittelt, und der Versuchsperson über einen Bildschirm angezeigt.

3.5 Datenanalyse

Die qualitative Auswertung der gewonnenen Daten wurde anhand von graphischen und numerischen Verfahren durchgeführt. Dabei wurden die Respirationsverläufe sowie die Muskelsignale getrennt voneinander mit unterschiedlichen Auswertungsmethoden bearbeitet.

3.5.1 Qualitative Auswertung der Respirationsverläufe

Die Rohdaten eines Versuchs wurden zunächst in drei Einzelabschnitte aufgeteilt. Der erste Abschnitt bestand aus den Versuchsdurchläufen (ctrl1: n=70, cbl/ctrl2: n=40), in denen der unkonditionierte Stimulus, also die Plattformbewegung, dargeboten wurde (US-alone_1). Der zweite Abschnitt enthielt die gepaarten Reizungen (CSUS), bei denen der CS sowie der US präsentiert wurden (ctrl1: n = 80, cbl/ctrl2: n = 80). Beim letzten Abschnitt (US-alone_2) erfolgte wieder die alleinige Darbietung des US (ctrl1: n=20, cbl/ctrl2: n=10).

Die Etablierung der Auswertungsmethode erfolgte anhand der Daten der Gruppe ctrl1, da dieses Kollektiv die größte Anzahl an Probanden aufwies (n=20, vgl. Tab. 3.1). Ziel war es zunächst, in den Atemsignalen nach bestimmten Mustern zu suchen bzw. eine Änderung der Atemmuster zwischen den einzelnen Abschnitten herauszufinden. Anschließend wurden die Daten mit denen der Gruppen cbl und ctrl2 verglichen.

Die Respirationsverläufe wurden zuerst in Form von Wasserfalldiagrammen für jeden Probanden einzeln dargestellt (Abb. 3.2).

Respirationsverläufe eines Probanden

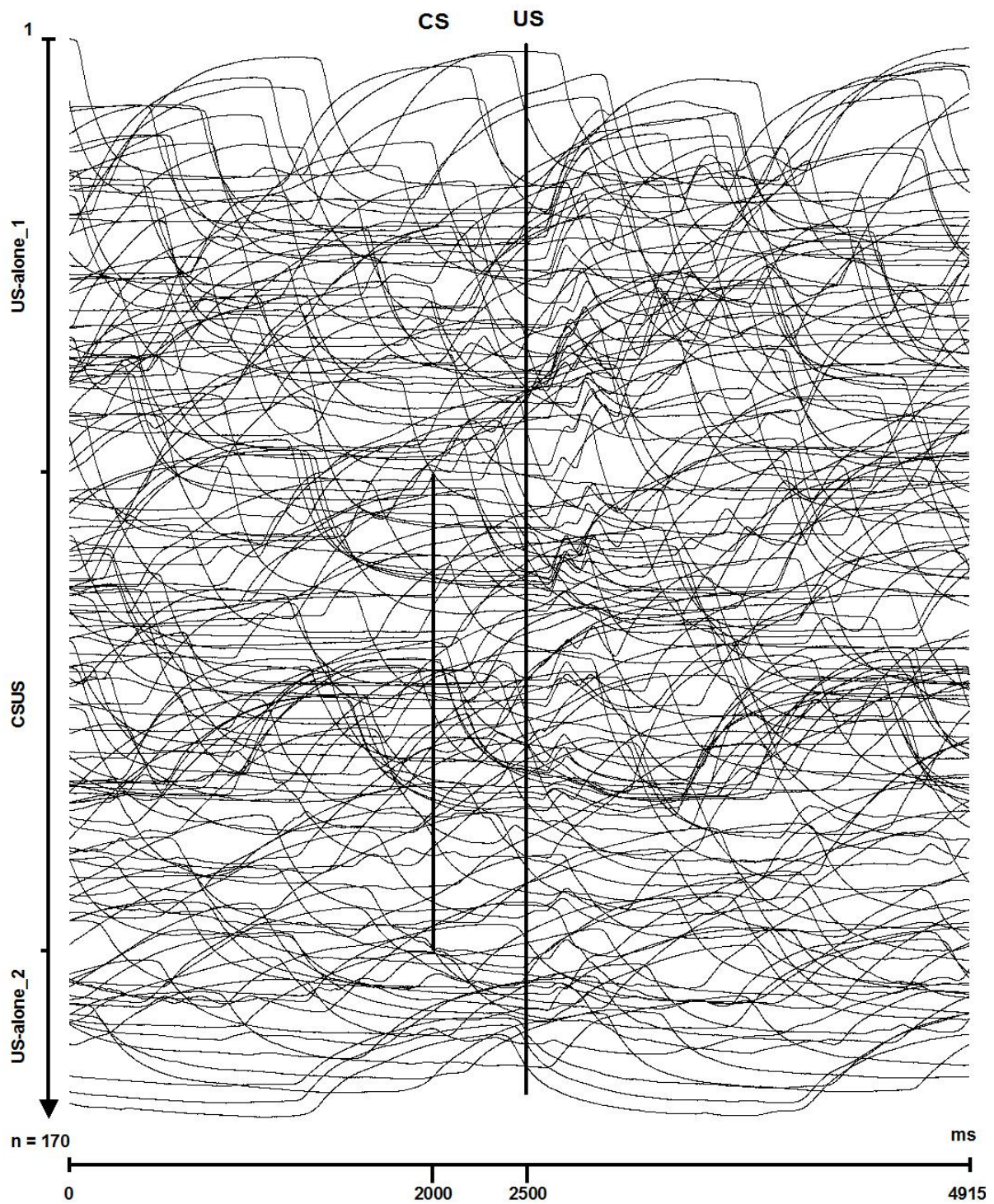


Abb. 3.2 Respirationsverläufe eines jungen, gesunden Probanden aus der Versuchsgruppe ctr11 (ctr11_1, vgl. Tab. 3.1). Die erste Einzelmesskurve zeigt den Respirationsverlauf des ersten Versuchsdurchgangs. Dargestellt sind alle drei Versuchsabschnitte: US-alone_1 (oben), CSUS (mitte) und US-alone_2 (unten). Das Einsetzen des CS und US ist durch die vertikalen Balken markiert.

Bedingt durch die intraindividuelle und interindividuelle Heterogenität der Atemsignale während der einzelnen Durchläufe war es schwierig, anhand der dargestellten Respirationsverläufe bestimmte Atemmuster zu erkennen bzw. eine Änderung des Atemmusters zu erfassen.

Im Folgenden wurden deshalb die Respirationsverläufe hinsichtlich Inspiration und Expiration untersucht. Dabei wurde bei jeder Einzelmessung der Beginn sämtlicher Inspirationen (t_{insp}) bzw. Expirationen (t_{exp}) zeitlich erfasst. Die so erhaltenen Inspirations- bzw. Expirationszeitpunkte wurden sodann graphisch in Form eines Punkterasters dargestellt. Dabei markierte ein Punkt entweder den Beginn einer Inspiration oder einer Expiration (Abb. 3.3). Jede Zeile des Punktrasters (Abb. 3.3 Mitte) entspricht einer Einzelmessung, wobei die erste Messung in der obersten Zeile und die letzte in der untersten Zeile dargestellt wurde.

Zur Quantifizierung der Häufigkeit der Atemsignale wurden Histogramme erstellt. Dabei wurde der Beobachtungszeitraum in einzelne Zeitklassen von je $T = 167 \text{ ms}$ unterteilt. Das Histogramm wurde an dem Zeitpunkt der Präsentation des US ausgerichtet (Abb. 3.3 unten). Zur Veranschaulichung des Verlaufs der Inspirations- und Expirationsereignisse wurde in den graphischen Abbildungen kubische splines über die Extremwerte von t_{insp} und t_{exp} gelegt (siehe Abb. 4.3, 4.5 und 4.7; Ergebnisse).

Bei den US-alone Messungen ergaben sich im Zeitraum von Analysebeginn bis zur Präsentation des US (prä-US) 14 Zeitklassen. Nach der Gabe des US bis zum Ende der Analysezeit (post-US) ergaben sich ebenfalls 14 Zeitklassen. In den CSUS Aufzeichnungen ergaben sich von Analysebeginn bis zur Präsentation des CS (prä-CS) 11 Zeitklassen. Nach Gabe des CS und vor dem US (CSUS) ergaben sich drei, und nach Präsentation des US bis zum Ende der Analysezeit (post-US) wiederum 14 Zeitklassen. Zur weiteren statistischen Auswertung wurden sämtliche 11 Zeitklassen des prä-CS Abschnitts, alle drei Zeitklassen des CSUS Abschnitts, sowie die ersten 11 Zeitklassen des post-US Abschnitts mit einbezogen.

Datenanalyse - Respirationsverläufe

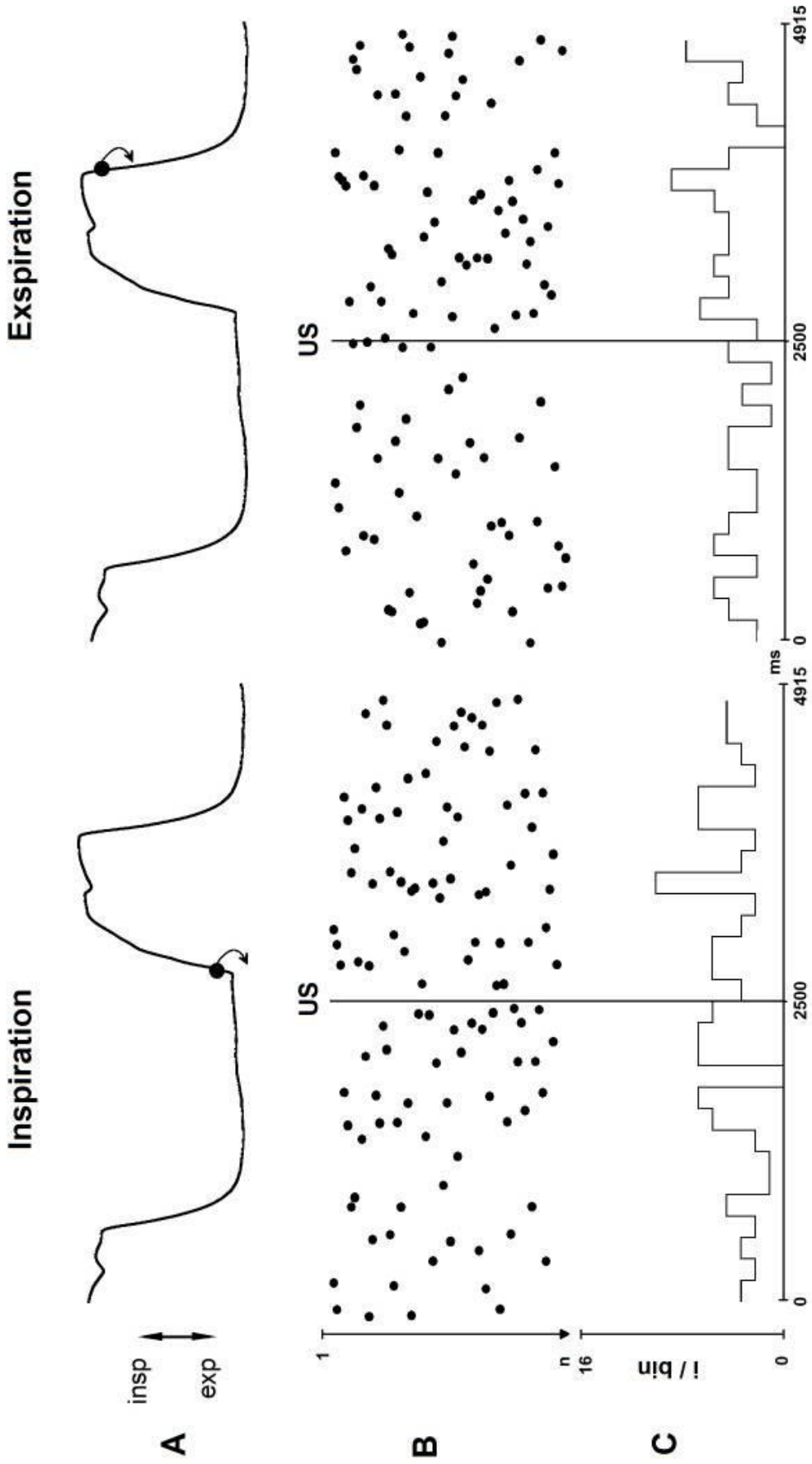


Abb. 3.3 Datenanalyse der Respirationsverläufe. Dargestellt ist der Versuchsabschnitt US-alone. In einem Probanden der Versuchsgruppe ctrl1 (ctrl_1, vgl. Tab. 03.01). Die linke Spalte zeigt die Auswertung der Inspiration, die rechte Spalte die Auswertung der Expiration. Im obersten Teil (A) der Abbildung befindet exemplarisch jeweils eine Einzelmesskurve des Versuchsabschnitts. Ein schwarzer Punkt markiert den Beginn der Inspiration t_{insp} (links) bzw. den Beginn der Expiration t_{exp} (rechts). Nach Bearbeitung jeder Einzelmesskurve dieses Versuchsabschnitts auf diese Weise erhält man das im mittleren Teil (B) der Abbildung dargestellte Punktraster. Dabei markiert jeder Punkt ein Ereignis t_{insp} bzw. t_{exp} . Die erste Einzelmessung in der obersten Zeile dargestellt. Im unteren Teil (C) der Abbildung ist das aus der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} bzw. t_{exp} jeweils resultierende Histogramm aufgetragen (Ausrichtung um 2500 ms, Zeitklassenbreite $T = 167$ ms). Das Einsetzen des US ist durch den vertikalen Balken gekennzeichnet.

3.5.2 Quantitative Auswertung der Respirationsverläufe

Zur statistischen Auswertung wurden die vorangehend erwähnten Histogramm Daten verwendet. Hierzu wurde die Anzahl der Inspirations- und Expirationsereignisse pro Zeitklasse mit Hilfe eines Auswertungsprogrammes in Form von Tabellen gespeichert. Die so erhaltenen numerischen Daten konnten nun den weiteren statistischen Verfahren unterzogen werden. Um Randprobleme auszuschließen wurde der Analysezeitbereich auf 164 – 4501 ms eingegrenzt. Die folgende Tabelle zeigt exemplarisch die Daten der Inspirationsereignisse aller Probanden der Gruppe ctrl1 während des CSUS-Abschnitts (Tab. 3.4).

	CS											US															
	164	331	498	665	832	998	1165	1332	1499	1666	1832	1999	2166	2333	2500	2666	2833	3000	3167	3334	3500	3667	3834	4001	4168	4334	4501
ctrl1_1	3	2	7	2	4	9	4	3	6	2	3	4	4	1	4	4	5	2	8	5	4	10	1	10	4	3	4
ctrl1_2	2	3	3	4	1	4	5	2	3	4	3	5	2	1	1	1	5	8	12	10	7	9	4	3	1	1	1
ctrl1_3	4	2	3	4	2	1	2	1	5	2	3	5	6	4	7	2	6	3	7	3	5	8	2	4	1	2	2
ctrl1_4	2	3	1	1	1	4	4	6	1	4	2	5	8	1	1	1	6	0	3	4	0	3	1	5	5	2	9
ctrl1_5	2	3	1	5	3	4	11	2	3	1	4	2	3	1	1	2	0	2	1	4	4	5	6	6	7	8	4
ctrl1_6	3	4	7	6	3	5	0	5	6	3	2	4	2	2	3	3	2	4	3	1	4	11	8	5	3	6	5
ctrl1_7	4	2	4	3	4	3	4	4	5	0	5	4	5	2	2	3	1	6	3	4	6	3	5	5	6	4	1
ctrl1_8	9	4	6	1	2	3	4	3	2	4	2	2	3	6	7	3	6	3	2	8	8	1	6	1	2	2	4
ctrl1_9	4	6	4	6	2	2	5	1	2	3	2	2	4	9	2	0	1	3	8	7	8	9	7	2	2	2	3
ctrl1_10	2	2	4	4	2	3	1	4	5	1	7	5	3	4	2	0	5	9	4	7	6	4	1	4	3	2	6
ctrl1_11	6	3	6	4	3	2	3	4	6	4	1	4	4	1	2	3	2	5	4	5	6	6	10	4	7	2	2
ctrl1_12	4	6	4	3	8	3	4	3	1	5	6	3	8	2	2	1	2	4	2	10	4	6	8	3	5	2	2
ctrl1_13	3	2	2	3	9	3	6	2	4	3	9	5	4	2	0	6	1	3	2	1	3	9	8	1	8	5	4
ctrl1_14	4	5	4	2	1	5	3	4	2	1	4	5	6	3	2	1	4	6	8	2	6	6	7	6	2	3	1
ctrl1_15	2	2	3	3	5	3	4	7	5	3	1	3	4	5	5	1	6	0	1	4	4	3	5	7	8	1	1
ctrl1_16	3	3	4	7	6	1	2	2	5	6	0	9	8	6	3	2	5	4	4	7	5	7	6	7	0	1	5
ctrl1_17	4	7	4	1	6	2	3	6	2	3	4	1	4	4	3	0	4	6	3	9	8	3	4	6	4	5	0
ctrl1_18	5	3	1	5	0	6	2	3	2	5	2	6	3	6	4	1	2	3	0	1	4	4	3	6	6	4	4
ctrl1_19	2	6	1	5	4	3	2	5	2	7	4	6	3	4	0	1	5	4	2	2	1	5	3	4	9	4	5
ctrl1_20	6	3	8	7	7	3	5	5	2	3	2	3	3	6	0	0	8	3	5	6	9	8	6	5	6	2	3
Summe	74	71	77	76	73	69	74	72	69	64	66	83	87	70	51	35	76	78	82	100	102	120	101	94	89	61	66

Tab. 3.4 zeigt die numerischen Daten der Inspirationsereignisse (t_{insp}) aller Probanden der Versuchsgruppe ctrl1 (vgl. Tab 2.1). Im obersten Teil der Abbildung sind die einzelnen Zeitklassen in Millisekunden aufgetragen. In den unteren Zeilen befindet sich die Auftrittshäufigkeit von t_{insp} in der betreffenden Zeitklasse für jeden Probanden einzeln dargestellt. Der Beginn des US, sowie des CS, ist durch die vertikalen Balken gekennzeichnet.

Zunächst wurde jeder Proband bzw. Patient einzeln ausgewertet. In der späteren Auswertung wurden die Einzelanalysen zu Gruppenanalysen zusammengefasst und auf gleiche Weise bearbeitet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch den Run-Test oder Wald-Wolfowitz-Test (Wald A, Wolfowitz J; 1940). Dabei handelt es sich um einen nichtparametrischen Test, bei dem von einer dichotomen Grundgesamtheit, also von zwei möglichen Ereignissen, ausgegangen wird. Es soll dabei die Reihenfolge des Auftretens dieser beiden Ereignisse untersucht werden unter der Annahme, dass diese zufällig ist.

Dafür werden alle Ereignisse gleicher Ausprägung zu einem Lauf oder "Run" zusammengefasst. Ändert sich das Auftreten beider Ereignisse häufig, erhält man viele Runs, ändert es sich selten, erhält man wenige Runs. Im Extremfall ist nur ein Run vorhanden, wenn lediglich eines der beiden Ereignisse während des gesamten Beobachtungszeitraums auftritt. Ein Beispiel soll das vorangehend Beschriebene verdeutlichen. Es wird von zwei Ereignissen, n_1 und n_2 , ausgegangen. Dabei findet sich nun beispielsweise folgende Verteilung der beiden Ereignisse:

$n_1 \ n_1 \ n_1 \ n_1 \ n_2 \ n_2 \ n_2 \ n_1 \ n_1 \ n_1 \ n_2 \ n_2$

Demnach erhält man vier Runs, da sich das Auftreten der beiden Ereignisse insgesamt dreimal ändert. Soll das Auftreten dieser Ereignisse zufällig sein, dürfen nicht zu viele, aber auch nicht zu wenig Runs vorliegen. Um die Durchführung des Run-Tests näher beschreiben zu können, bedient man sich eines Urnenmodells mit zwei Sorten von Kugeln, wobei einige Kugeln entnommen werden. Es wird nun die Hypothese H_0 aufgestellt, dass diese Entnahme zufällig erfolgt ist. Dabei gibt es eine bestimmte Anzahl (n) an Kugeln, wobei n_1 die Kugeln erster Sorte und n_2 die Kugeln zweiter Sorte sind. Es gilt also: $n=n_1+n_2$. Wenn man davon ausgeht, dass die Wahrscheinlichkeit für eine beliebige Folge der Kugeln bei zufälliger Entnahme gleich groß ist, kann man die Anzahl der Möglichkeiten (a) der Entnahme der Kugeln wie folgt berechnen:

$$a = \frac{(n_1+n_2)!}{n_1! \cdot n_2!}$$

Für die Bestimmung der Zahl der Runs, bei der die Hypothese H_0 abgelehnt werden kann, wird deren Verteilung benötigt. Dabei unterscheidet man zwei Fälle, nämlich ob die Zahl der Runs (r) geradzahlig oder ungeradzahlig ist.

Für den Fall, dass die Anzahl r der Runs geradzahlig ist, liegen $q = \frac{r}{2}$ Kugeln der ersten Sorte, und $q = \frac{r}{2}$ Kugeln der zweiten Sorte vor. Die Wahrscheinlichkeit (P), dass genau r Runs vorliegen, berechnet sich dann wie folgt:

$$P(r=2q) = \frac{2 \binom{n_1-1}{q-1} \binom{n_2-1}{q-1}}{\binom{n_1+n_2}{n_1}}$$

Für den Fall, dass die Anzahl r der Runs ungeradzahlig ist, liegen $q = \frac{r+1}{2}$ Kugeln der ersten Sorte und $q-1 = \frac{r-1}{2}$ Kugeln der zweiten Sorte vor oder umgekehrt. Die Wahrscheinlichkeit (P), dass genau r Runs vorliegen, lässt sich jetzt wie folgt berechnen:

$$P(R=2q+1) = \frac{\binom{n_1-1}{q} \binom{n_2-1}{q-1} + \binom{n_1-1}{q-1} \binom{n_2-1}{q}}{\binom{n_1+n_2}{n_1}}$$

Die Nullhypothese H_0 wird abgelehnt, wenn r zu klein oder zu groß wird. Dabei gilt für die Ablehnung von H_0 bei einem Signifikanzniveau α :

$$r \leq r\left(\frac{\alpha}{2}\right) \text{ oder } r \geq r\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)$$

Liegt nun, wie in dieser Studie, eine endliche Folge reeller Zahlen (x) vor, muss deren Verteilung zunächst dichotomisiert werden. Dafür wird zunächst der Median (m) der Zahlenfolge bestimmt. Nun werden alle Werte, welche kleiner als der Median sind ($x < m$), als Kugeln erster Sorte (n_1) definiert. Werte die größer als der Median sind ($x > m$), werden als Kugeln zweiter Sorte (n_2) definiert. Die so entstandene dichotome Zahlenfolge kann nun wieder auf deren Zufälligkeit getestet werden. Für Stichprobenumfänge mit $n > 20$ kann annähernd von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Somit können hier der Erwartungswert (E), sowie die Varianz der Runs (r) berechnet werden. Für die Berechnung des Erwartungswertes gilt:

$$E(r) = \frac{2 \cdot n_1 \cdot n_2}{n} + 1$$

Für die Berechnung der Varianz (VAR) von r gilt:

$$\text{VAR}(r) = \frac{2 \cdot n_1 \cdot n_2 \cdot (2 \cdot n_1 \cdot n_2 - n)}{n^2 \cdot (n-1)}$$

Man erhält somit die standardisierte Prüfgröße:

$$Z = \frac{r - E(r)}{\sqrt{\text{VAR}(r)}}$$

In dieser Studie wurde die Anzahl der Respirationsverläufe pro Zeitklasse im post-CS bzw. post-US Abschnitt auf ihre Zufälligkeit im Vergleich zu dem zugehörigen prä-CS-

bzw. prä-US Abschnitt untersucht. Um eine Vergleichbarkeit zwischen der US-alone und CSUS Sitzungen zu erreichen, wurden bei den US-alone Messungen ebenfalls nur 11 Zeitklassen vor Einsetzen des US in die Auswertung mit einbezogen. Zunächst wurde aus den Werten des prä-CS Abschnitts der Mittelwert, sowie der Median (prä-CS Median) gebildet. Bei den CSUS Messungen wurde daraufhin der prä-CS Median von den Absolutwerten des post-CS Abschnitts abgezogen. Bei den US-alone Sitzungen wurde der prä-US Median von den Werten des post-US Abschnitts abgezogen. Dabei wurden Werte welche größer null waren als Kugel erster Sorte (n_1), und Werte welche kleiner null waren, als Kugel zweiter Sorte (n_2) definiert. Die so erhaltene dichotome Zahlenfolge konnte nun, gemäß der vorranging beschriebenen Vorgehensweise, dem Run-Test unterzogen werden.

3.5.3 Definition einer unbedingten und einer bedingten Antwort

Für diese Arbeit wird vereinbart, dass das statistische Kriterium einer unconditionierten Antwort (UR) aus einer Änderung von t_{insp} bzw. t_{exp} einer Zeitklasse oder eine Sequenz aus Zu- und Abnahmen mehrerer Zeitklassen gegenüber der Zeit vor der Perturbation besteht. Analog dazu stellt das statistische Kriterium einer konditionierten Antwort (CR) eine statistische Änderung einer einzelnen Zeitklasse oder mehrerer Zeitklassen **ab Einsetzen** des CS gegenüber der Zeit vor dem CS dar.

3.5.4 Auswertung der Muskelaktivität

Nachdem in der vorliegenden Untersuchung die Auswertung der Respirationsverläufe im Vordergrund stand, wurde die Auswertung der Muskelaktivität hauptsächlich qualitativ durchgeführt.

Dazu wurden aus jeder Einzelmessung die muskelspezifische Mittelwertskurve sowie die Standardabweichung berechnet. Dies geschah für sämtliche Ableitungen der voran beschriebenen Muskelgruppen.

4. Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, für autonom-motorische Vorgänge wie der Atmung einen assoziativen Lernvorgang nachzuweisen. Getestet wurden drei Versuchsgruppen: zur Etablierung der Methode wurde zunächst eine Gruppe von 20 jungen, gesunden Probanden (ctrl1, vgl. Tab 3.1) untersucht. Anschließend wurde eine Gruppe von 8 Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen (cbl, vgl. Tab 3.2) getestet. Die letzte Gruppe von zehn Versuchspersonen (ctrl2, vgl. Tab 3.3) bestand aus gesunden Probanden, welche nach Alter und Geschlecht der Gruppe cbl angepasst wurde.

Die Versuche fanden in drei Versuchsabschnitten statt: zunächst wurde den Probanden der unkonditionierte Stimulus (Bewegung der Plattform, US) präsentiert (US-alone_1). Der darauffolgende Abschnitt (CSUS) bestand aus der Darbietung des konditionierenden Stimulus (akustisches Signal, CS) sowie des US, gefolgt von einem abschließenden Abschnitt, in welchem wiederum ausschließlich der US dargeboten wurde (US-alone_2).

In den Abschnitten US-alone_1 und US-alone_2 wurde der Beobachtungszeitraum (4915 ms) in zwei Zeitbereiche unterteilt: Der erste Zeitbereich (prä-US) verlief von Aufzeichnungsbeginn bis zur Gabe des US (0 – 2499 ms). Der zweite Zeitbereich (post-US) begann nach Gabe des US und verlief bis Aufzeichnungsende (2500–4915 ms).

Bei den CSUS-Versuchen wurde der gesamte Beobachtungszeitraum in drei Zeitbereiche unterteilt: dem Zeitbereich prä-CS (0 - 1999 ms), dem CSUS-Fenster (2000 – 2499 ms) und dem Zeitbereich post-US (2500 – 4915 ms).

Die Messergebnisse der Respirationsverläufe der Probanden zeigten bei der Datenanalyse ein äußerst heterogenes Bild. Eine für alle Probanden charakteristische Änderung des Respirationsverhaltens während der einzelnen Versuchsabschnitte konnte nicht gefunden werden. Dennoch waren Belege für ein konditioniertes Respirationsverhalten, insbesondere in der Gruppenanalyse, nachweisbar.

Die Änderungen des Respirationsverhaltens während des Versuchsabschnitts US-alone_2 waren in den Einzelanalysen als auch in den Gruppenanalysen bei allen

Versuchsgruppen äußerst gering ausgeprägt. Der Versuchsabschnitt US-alone_2 wurde daher nicht in die weitere Auswertung miteinbezogen.

Die Untersuchung der EMG-Signale der abgeleiteten Muskeln (M. tibialis anterior (TA), M. gastrocnemius (GA), M. rectus femoris (RF) und M. biceps femoris (BI)) wurde hier ausschließlich qualitativ durchgeführt, wobei die hier gefundenen Ergebnisse mit denen von Kolb et al. (2002) und Kolb et al. (2004) weitgehend übereinstimmten und in der vorliegenden Arbeit nur exemplarisch gezeigt werden.

4.1 Qualitative Ergebnisse der Analyse der Respirationsverläufe

Die aufgezeichneten Respirationsverläufe der einzelnen Versuchsabschnitte US-alone_1 und CSUS wurden in Inspirations- und Expirationsabschnitte unterteilt. Dafür wurde bei jeder Einzelmessung jeweils der Beginn der Inspirationen (t_{insp}) und Expirationen (t_{exp}) markiert und zeitlich erfasst. Summiert man sämtliche Ereignisse des Inspirations- bzw. Expirationsbeginns der einzelnen Messungen im Laufe eines Versuchs auf, ergibt sich für jeden Probanden ein Histogramm, welches die Auftrittshäufigkeit des Inspirations- bzw. Expirationsbeginns zu jedem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums angibt. In den Abbildungen der Einzelanalysen der exemplarisch gezeigten Testpersonen (Abb. 4.1, Abb. 4.4 und Abb. 4.6) sind diese Häufigkeitsverteilungen der Inspirations- und Expirationereignisse in Form von Punktrastern und Histogrammen dargestellt (vgl. 3.5.1 Methodenteil). Bei der Histogrammerstellung erfolgte die Aufteilung des Beobachtungszeitraums in insgesamt 28 Zeitklassen, wobei die Größe einer Zeitklasse 167 ms beträgt.

4.1.1 Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl1

4.1.1.1 Antworten einer Einzelperson

Bei der qualitativen Auswertung der Häufigkeitsverteilungen von t_{insp} und t_{exp} zeigten die Probanden der Versuchsgruppe ctrl1 eine Änderung des Respirationsverhaltens vornehmlich bei der Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} . Dies galt beide Versuchsabschnitte US-alone_1 und CSUS. Die Einzelanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} erbrachte bei den Testpersonen weder während der US-alone_1- noch während der CSUS-Messungen einen erkennbaren Unterschied im Auftreten von t_{exp} nach Präsentation des US bzw. nach der gepaarten Reizdarbietung.

Exemplarisch für die Gruppe ctrl1 werden die Ergebnisse der Versuchsperson ctrl1_12 (vgl. Methoden, Tabelle 3.1) näher beleuchtet (Abb. 4.1).

Analyse Versuchsabschnitt US-alone_1:

Während des Versuchsabschnitts US-alone_1 war während des prä-US Abschnitts bei diesem Probanden in den einzelnen Zeitklassen kein systematischer Unterschied des Respirationsverhaltens bzgl. t_{insp} und t_{exp} zu beobachten.

Nach Präsentation des US kam es zu einer evozierten Häufigkeitszunahme von t_{insp} in der ersten Zeitklasse des post-US Abschnitts (Zeitbereich (T) = 2500 - 2665 ms). In der darauffolgenden Zeitklasse (T = 2666 – 2833 ms) nahm die Auftrittshäufigkeit von t_{insp} ab. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es wieder zu einem Anstieg der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} . Dieser Verlauf ist als unkonditionierte Antwort (UR) zu sehen. Bei der Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} konnte bei dieser Testperson kein erkennbarer Unterschied des Auftretens von t_{exp} im post-US Abschnitt gefunden werden (Abb. 4.1, US-alone_1).

Analyse Versuchsabschnitt CSUS:

Bei der gepaarten Reizdarbietung kam es bei dieser Versuchsperson bereits nach der Gabe des **CS** (T = 2166 – 2332 ms) zu einer Zunahme der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} innerhalb des CSUS-Fensters, die als konditionierte Antwort (CR) gewertet wurde. Nach Präsentation des US nahm, im Gegensatz zu dem vorangehend gezeigten Versuchsabschnitt US-alone_1, bei diesem Probanden die Auftrittshäufigkeit von t_{insp} ab. Im weiteren Verlauf des post-US Abschnitts kam es, vergleichbar zum Versuchsabschnitt US-alone_1, zu einer erneuten Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} .

Auch während der Konditionierung zeigte die Testperson keine erkennbare Änderung der Auftrittshäufigkeit von t_{exp} nach Präsentation des CS und US.

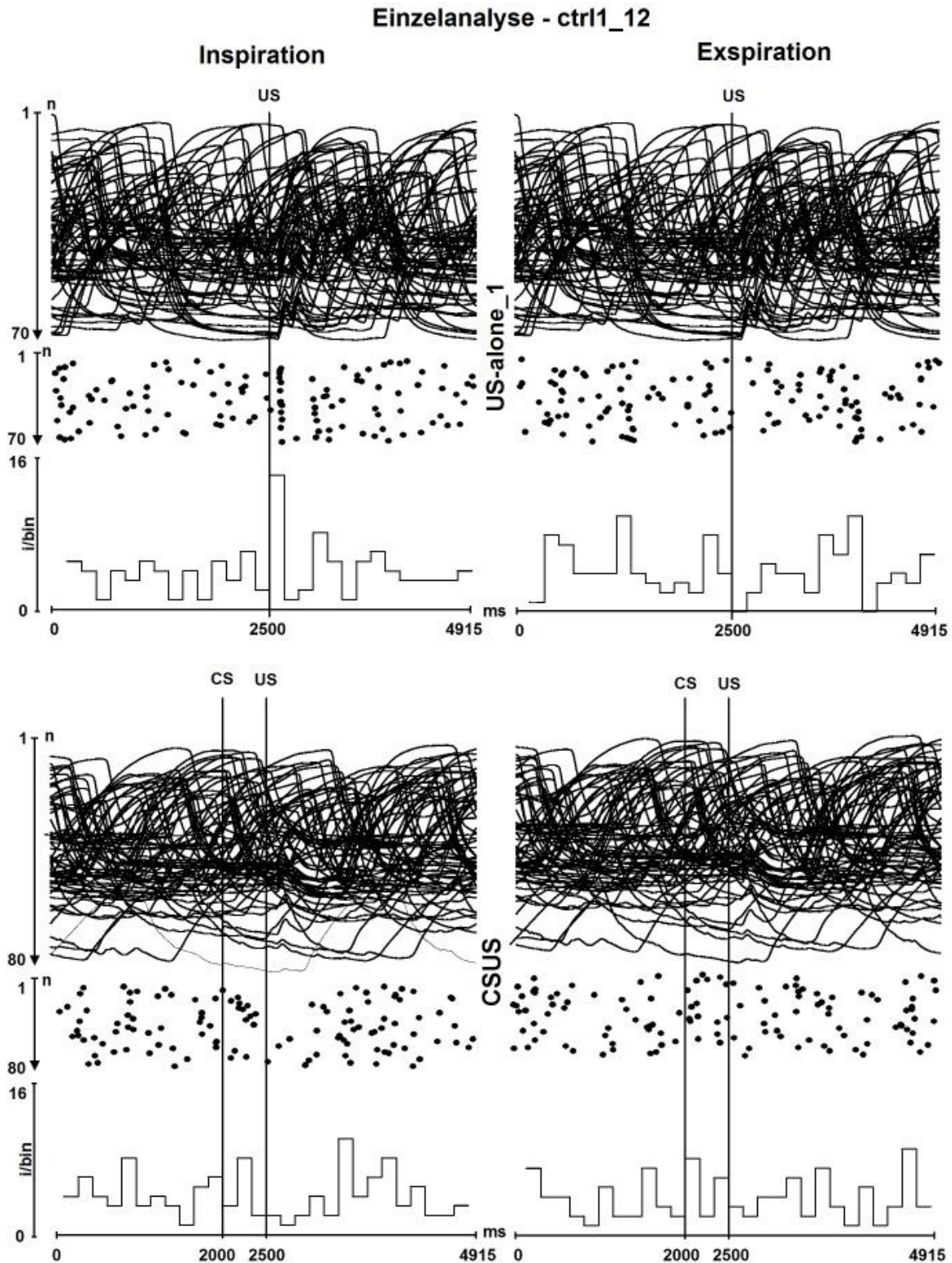


Abb. 4.1 Respirationsverläufe des Probanden ctrl1_12 (vgl. Tab. 3.1 Methoden), Versuchsgruppe ctrl1. Die *linke Spalte* zeigt die Auswertung der Inspiration während des Versuchsabschnitts US-alone_1 (oben) und CSUS (unten). Die *rechte Spalte* zeigt analog dazu die Analyse der Expiration. In der Darstellung der einzelnen Versuchsabschnitte befinden sich im oberen Teil die Einzelmesskurven der Respirationsverläufe während des jeweiligen Versuchsabschnitts. Im mittleren Teil befindet sich das zugehörige Punkteraster. Dabei markiert jeder Punkt den zeitlichen Beginn einer Inspiration (t_{insp}). Jede Zeile des Punkterasters steht für ein Einzelereignis. Im unteren Teil ist die Häufigkeitsverteilung (i) von t_{insp} während eines Versuchs in Form eines Histogramms dargestellt (Zeitklassenbreite 167 ms). Jede Zeitklasse repräsentiert dabei die Auftrittshäufigkeit von t_{insp} in dem entsprechenden Zeitbereich (i/bin). Die vertikalen Balken markieren das Einsetzen des US bzw. CS.

4.1.1.2 Gruppenanalyse ctrl1

Generell waren die Änderungen des Respirationsverhaltens auf die dargebotenen Reize in der Einzelanalyse der jeweiligen Versuchsabschnitte nur diskret ausgeprägt. Daher wurden die Messergebnisse aller Probanden zusammengefasst, und in einer Gruppenanalyse ausgewertet. In der folgenden Datenanalyse enthielten die einzelnen Versuchsabschnitte die Einzelmessungen *aller* Probanden der Versuchsgruppe ctrl1. Abb. 4.2 zeigt exemplarisch die Häufigkeitsverteilung von t_{insp} aller Probanden der Versuchsgruppe ctrl1 während der Versuchsabschnitte US-alone_1 und CSUS.

Gruppenanalyse - ctrl1 - Inspiration

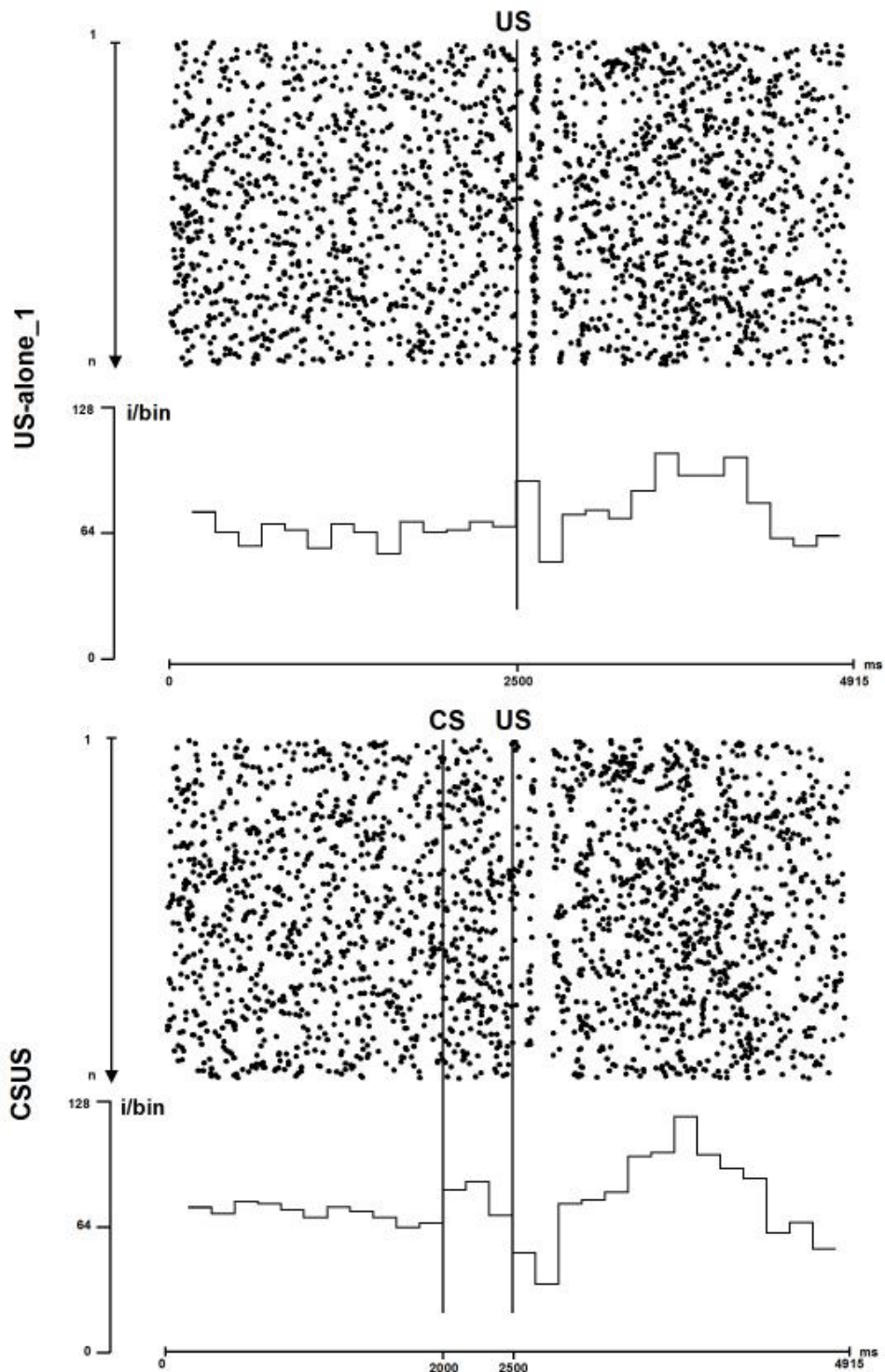


Abb. 4.2 Ergebnis der Gruppenanalyse von t_{insp} , Versuchsgruppe ctrl1: Abgebildet sind die Punkteraster und Histogrammdarstellungen der Versuchsabschnitte US-alone_1 (oben) und CSUS (unten). Die Punkteraster repräsentieren in jeder Zeile das Auftreten von t_{insp} während einer Einzelmessung. Die Anzahl der Einzelmessungen pro Versuchsabschnitt ist am linken Rand der jeweiligen Punkteraster aufgezeigt. Das zugehörige Histogramm zeigt die Häufigkeitsverteilung von t_{insp} aller Probanden während des jeweiligen Versuchsabschnitts. Die vertikalen Balken kennzeichnen das Einsetzen des US bzw. CS.

Um die Änderung des Auftretens von t_{insp} bzw. t_{exp} nach den Reizdarbietungen vergleichen zu können, wurde eine Normierung der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} bzw. t_{exp} vorgenommen. Bei der Analyse des Versuchsabschnitts US-alone_1 wurde dafür der Mittelwert aus den Absolutwerten von t_{insp} und t_{exp} aller Zeitklassen des Zeitbereichs prä-US berechnet. Dieser Wert wurde als Normwert oder Ausgangswert (100%) definiert. In der Abbildung 4.3 zeigen alle Zeitklassen der Histogramme des Versuchsabschnitts US-alone_1 die prozentuale Abweichung von diesem Normwert.

Bei der Gruppenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} und t_{exp} während des CSUS-Abschnitts wurde diese Normierung auf dieselbe Weise für den Zeitbereich prä-CS durchgeführt.

Abschnitt US-alone_1

Bei der Gruppenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} des Versuchsabschnitts US-alone_1 kamen die in dem Abschnitt 4.1.1.1 beschriebenen Veränderungen im Auftreten von t_{insp} nach der Präsentation des US wesentlich stärker zum Ausdruck. In der ersten Zeitklasse des post-US Abschnitts ($T = 2500 - 2665$ ms) kam es zu einer evozierten Zunahme von t_{insp} auf 139% des normierten prä-US Wertes, gefolgt von einer Abnahme auf 76% des Ausgangswertes ($T = 2667 - 2833$ ms). Im weiteren Verlauf nahm die Anzahl der Inspirationen wieder zu auf maximal 160% des Ausgangswertes. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums fiel t_{insp} ab auf minimal 88% des Normwertes. Diese Folge wird als UR gewertet (vgl. Abb. 4.3).

In der Gruppenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} war, im Gegensatz zu den Einzelanalysen, Änderungen des Auftretens von t_{exp} nach Präsentation des US erkennbar. Diese waren allerdings nicht so deutlich ausgeprägt wie bei der Gruppenanalyse von t_{insp} . Nach Präsentation des US kam es hier zu einer initialen Abnahme von t_{exp} (auf 76 % des Normwertes), gefolgt von abwechselnden Zu- und Abnahmen von t_{exp} .

Abschnitt CSUS

Während des Abschnitts CSUS war der während des Abschnitts US-alone_1 festzustellende evozierte Anstieg von t_{insp} bereits nach Darbietung des **CS** in den ersten beiden Zeitklassen des CSUS-Fensters festzustellen, und ist als konditionierte Antwort (CR) zu sehen. Hier kam es zu einer Zunahme von t_{insp} auf 116% bzw. 122%

des Normwertes ($T = 1999 - 2165$ ms, bzw. $2166 - 2332$ ms). Nach Präsentation des **US** fiel dagegen t_{insp} auf 71% bzw. 49% ab ($T = 2500 - 2665$ ms, bzw. $2666 - 2832$ ms). Anschließend kam es, ähnlich dem Versuchsabschnitt US-alone_1, auch während der gepaarten Reizdarbietung zu einer Zunahme von t_{insp} (auf maximal 168% des Ausgangswertes) und erneuten Abnahme auf minimal 74% des Ausgangswertes.

Bei dem Vergleich der beiden Versuchsabschnitte US-alone_1 und CSUS war der bei der ungepaarten Reizdarbietung direkt nach der Perturbation evozierte Anstieg von t_{insp} während der gepaarten Reizdarbietung bereits im CSUS-Fenster als CR zu beobachten. Darüber hinaus kam es, im Gegensatz zu dem US-alone_1 Abschnitt, während des CSUS Abschnitts zu einer Abnahme von t_{insp} nach Präsentation des US.

Bei der Auswertung der Häufigkeitsverteilung von t_{exsp} ergab sich in der Gruppenanalyse eine weniger deutliche Änderung des Auftretens von t_{exsp} nach den Reizdarbietungen. Eine Änderung der Häufigkeitsverteilung von t_{exsp} im CSUS Fenster war hier nicht zu beobachten. Nach Präsentation des US kam es zu einer Abnahme von t_{exsp} . In beiden Versuchsabschnitten US-alone_1 und CSUS konnten diskrete Veränderungen im Sinne einer häufigeren Zu- und Abnahme von t_{exsp} nach den Reizdarbietungen gefunden werden. Eine Änderung im Auftreten von t_{exsp} im CSUS Fenster, wie sie bei Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} gefunden wurde, war hier nicht festzustellen. Nach Präsentation des US war zunächst eine Abnahme von t_{exsp} auf minimal 62% des Normwertes zu beobachten. Danach stieg t_{exsp} bis zum Ende des Beobachtungszeitraums wieder an.

Gruppenanalyse - ctrl1

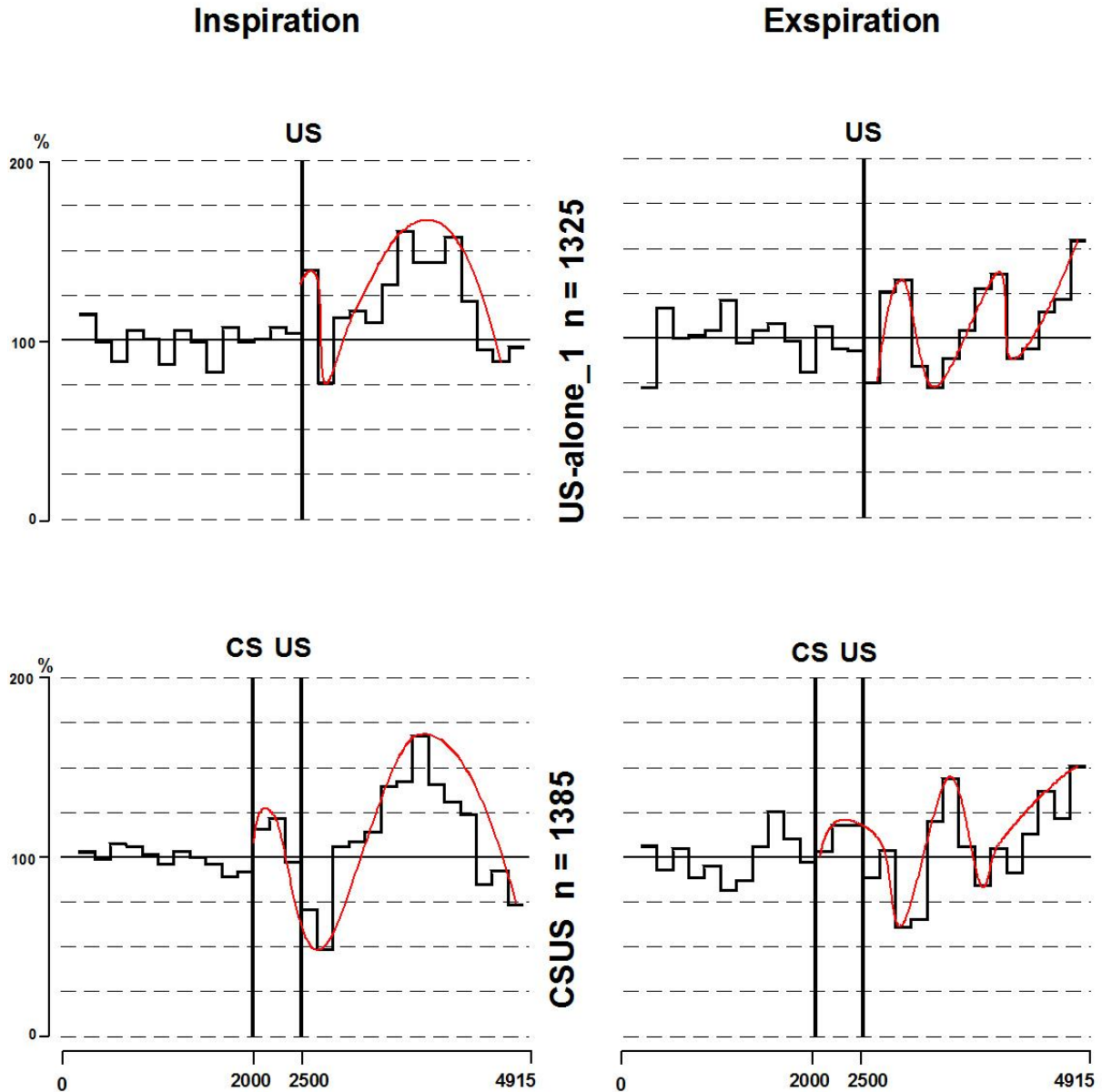


Abb. 4.3 normierte Histogrammdarstellung der Gruppenanalyse der Versuchsgruppe ctrl1: Dargestellt sind die Versuchsabschnitte US-alone_1 (oben) und CSUS (unten). Die linke Seite der Abbildung zeigt das Ergebnis der Analyse von t_{insp} , die rechte Seite das der Analyse von t_{exp} . Berechnet wurden die Mittelwerte aus den Absolutwerten der einzelnen Zeitklassen des prä-US Abschnitts (US-alone_1) bzw. prä-CS Abschnitts (CSUS). Die Mittelwerte werden als 100 % Wert definiert. Die Zeitklassen der dargestellten Histogramme zeigen die prozentuale Abweichung der Absolutwerte von den Mittelwerten des prä-US bzw. prä-CS Abschnitts. Die vertikalen Balken markieren das Einsetzen des US bzw. CS. Die roten Kurven zeigen den Verlauf der prozentualen Änderung von t_{insp} und t_{exp} während des post-US bzw. post-CS Abschnitts.

4.1.2 Ergebnisse der Versuchsgruppe cbl

4.1.2.1 Antworten eines Patienten

Für die Ergebnisse aus den Einzelanalysen der Patienten mit Kleinhirnerkrankungen aus der Gruppe cbl soll exemplarisch die Testperson cbl_2 (vgl. Tabelle 3.2, Methoden) herangezogen werden (Abb. 4.4).

Abschnitt US-alone_1

Bei dieser Versuchsperson wurde während des Versuchsabschnitts US-alone_1 die UR in Form einer evozierten Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} in der ersten Zeitklasse ($T = 2500 - 2665$ ms) nach Präsentation des US zu beobachten. In der darauffolgenden Zeitklasse ($T = 2666 - 2833$ ms) des post-US Abschnitts fiel die Auftrittshäufigkeit von t_{insp} wieder ab. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es zu keinem nennenswerten Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} im Vergleich zu dem prä-US Abschnitt.

Die Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} zeigte bei keinem Patienten der Gruppe cbl einen nennenswerten Unterschied im Auftreten von t_{exp} nach der Reizdarbietung.

Abschnitt CSUS

Auch während der gepaarten Reizdarbietung war bei diesem Patienten eine Änderung der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} zu beobachten: Nach Präsentation des CS zeigte der Patient im CSUS-Fenster vor der Perturbation eine Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} ($T = 2333 - 2499$ ms), welcher bis in die erste Zeitklasse nach der Plattformbewegung ($T = 2500 - 2666$ ms) anhielt. Die Auswertung der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} zeigte auch bei der gepaarten Reizdarbietung keine nennenswerten Unterschiede.

Bei Vergleich der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} zwischen den Abschnitten US-alone_1 und CSUS dieses Patienten zeigte sich bei beiden Abschnitten eine Zunahme von t_{insp} nach Gabe des US. Während des Abschnitts der gepaarten Reizgabe war diese Zunahme bereits im CSUS-Fenster festzustellen.

Die Auswertung der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} zeigte auch während des Versuchsabschnitts CSUS bei keinem der untersuchten Patienten eine erkennbare Änderung im Auftreten von t_{exp} .

Einzelanalyse - cbl_2

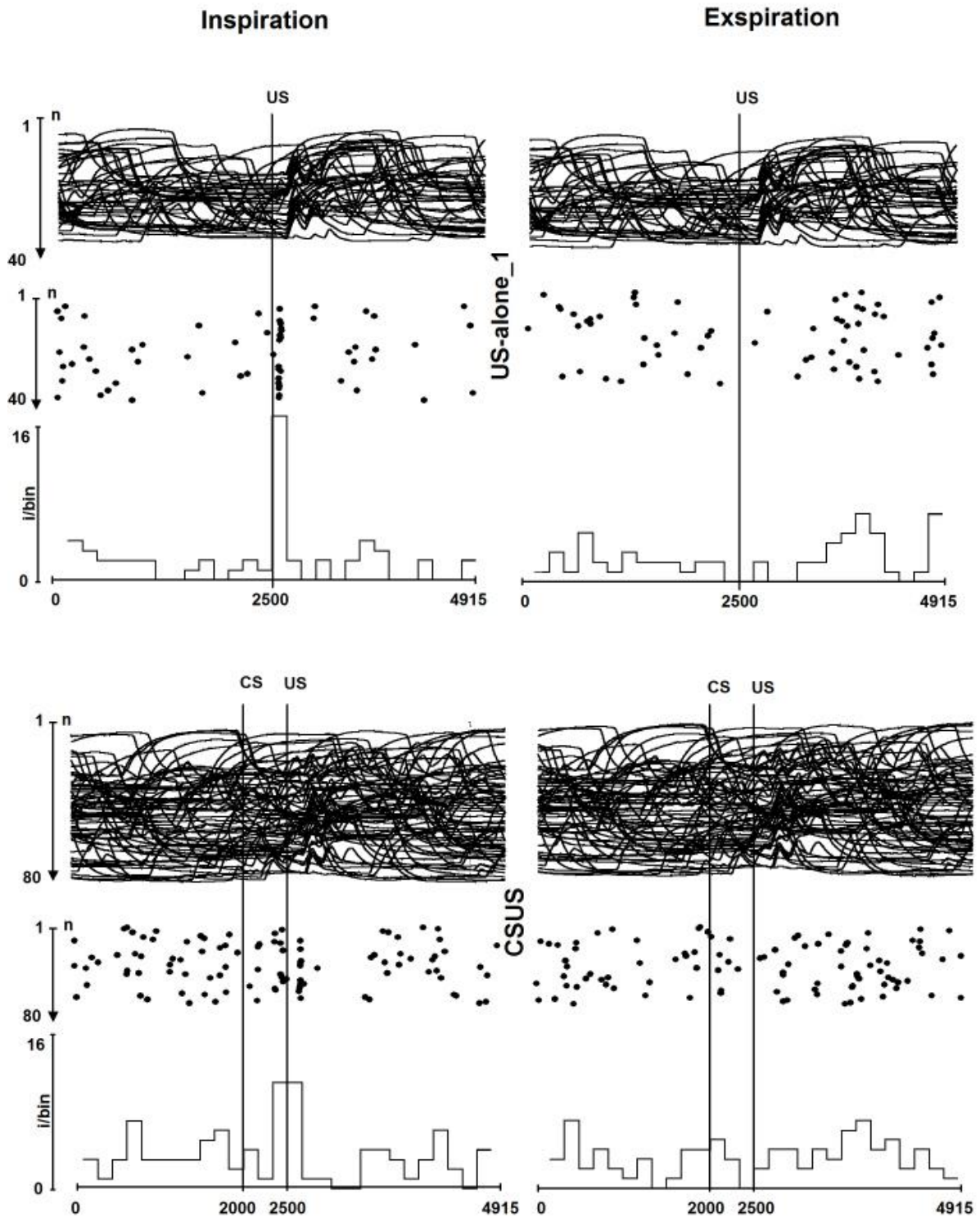


Abb. 4.4 Ergebnis der Analyse der Respirationsverläufe des Patienten cbl_1 (vgl. Tab. 3.2 Methoden). Die Abbildung ist aufgebaut wie Abb. 4.1.

4.1.2.2 Gruppenanalyse cbl

In der weiteren Auswertung wurden die Einzeldaten der getesteten Patienten wie in 4.1.1.2 beschrieben, zu Gruppendaten zusammengefasst. Die erhaltenen Histogramme wurden daraufhin in gleicher Weise einer Normierung unterzogen. In Abb. 4.5 werden die Ergebnisse der Gruppenanalyse der Patienten Kleinhirnerkrankungen dargestellt.

Abschnitt US-alone_1

Bei der Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} war in der ersten Zeitklasse nach der Präsentation des US ($T = 2500 - 2665$ ms) eine UR in Form einer ausgeprägten Zunahme des Auftretens von t_{insp} um 260 % gegenüber dem normierten prä-US Wertes festzustellen. In der darauffolgenden Zeitklasse ($T = 2666 - 2832$ ms) kam es zu einer Abnahme um 241 Prozentpunkte auf 19% des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums nahm die Auftrittshäufigkeit von t_{insp} wieder zu. Der Anstieg von t_{insp} direkt nach der Perturbation war in den Gruppenanalysen der Gruppe cbl wesentlich ausgeprägter als in der Gruppenanalyse der Gruppe ctrl1.

Die Häufigkeitsverteilung von t_{exp} zeigte in der Gruppe cbl ein ähnliches Verhalten wie in der Versuchsgruppe ctrl1. Auch hier kam es nach Präsentation des US zu einer Abnahme von t_{exp} (auf 66% des Normwertes), gefolgt von abwechselnden Zu- und Abnahmen im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums.

Abschnitt CSUS

Bei der Auswertung der Gruppendaten während der gepaarten Reizdarbietung zeigten die Patienten eine Zunahme von t_{insp} in der ersten Zeitklasse nach Präsentation des US (175% des normierten prä-US Wertes). In der darauffolgenden Zeitklasse kam es zu einer Abnahme von t_{insp} auf 25% des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es zu einer erneuten Zunahme der Auftrittswahrscheinlichkeit von t_{insp} . Somit ähnelt das Muster der Häufigkeitsverteilung während des CSUS-Abschnitts dem Muster des US-alone_1-Abschnitts, wobei die Zunahme von t_{insp} im Zeitbereich $T = 2833 - 4500$ ms bei den CSUS Messungen ausgeprägter war, als während Versuchsabschnitt US-alone_1. Ein Anstieg der Inspirationsereignisse im CSUS-Fenster, wie er bei der Gruppe ctrl1 gezeigt werden konnte, war hier nicht festzustellen.

In der Gruppenanalyse von t_{exp} wurden CR (Zunahme von t_{exp} auf 139% bzw. 128%; $T = 2500 - 2265$ ms, bzw. $2266 - 2832$ ms) beobachtet. Nach Präsentation des US ließ sich ein ähnliches Verhalten wie während des Versuchsabschnitts US-alone_1 beobachten. Auch hier kam es nach der Perturbation zu abwechselnden Zu- und Abnahmen des Auftretens von t_{exp} .

Gruppenanalyse - cbl

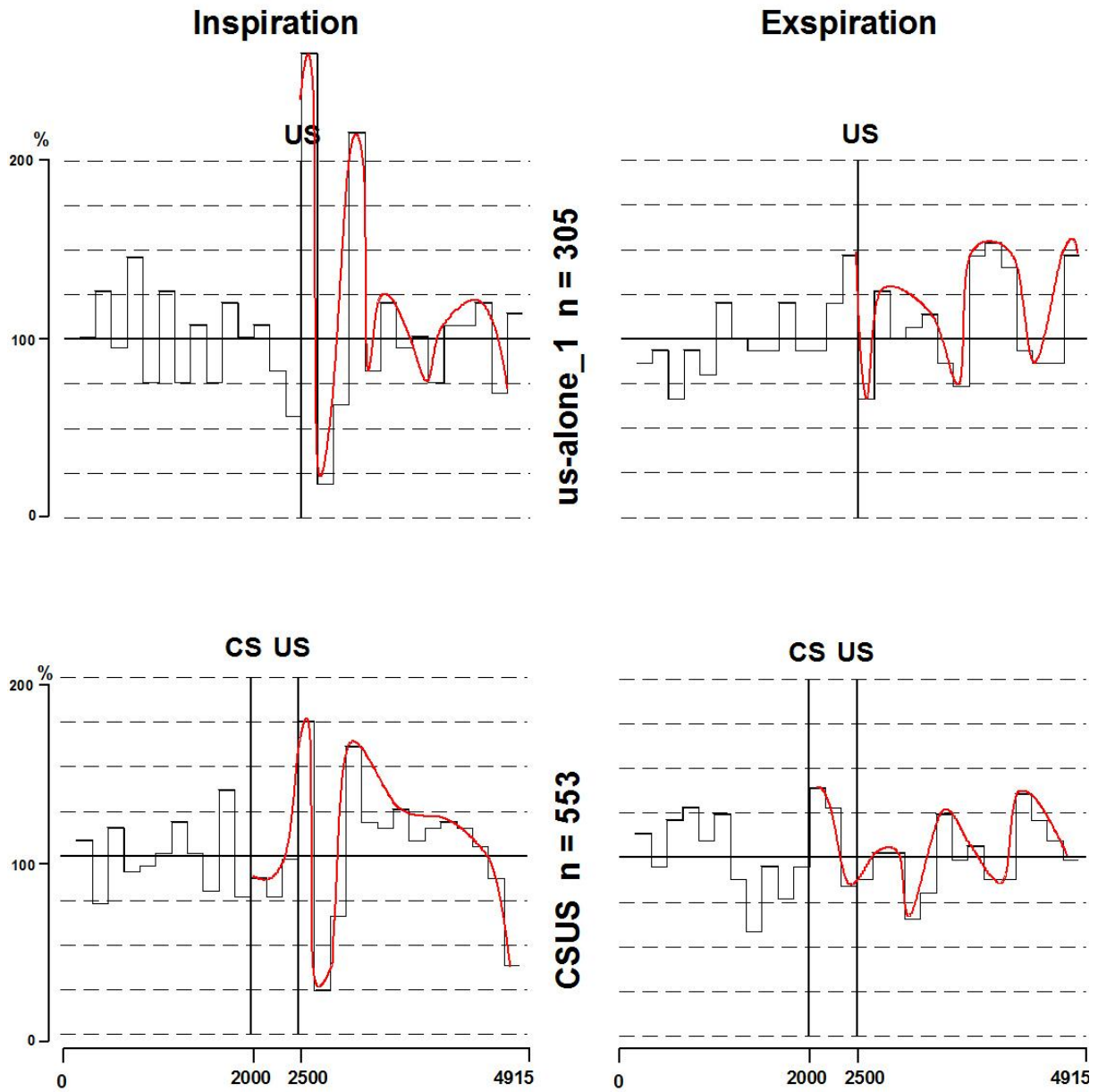


Abb. 4.5 normierte Histogrammdarstellung der Gruppenanalyse, Versuchsgruppe cbl: Aufbau der Abbildung wie in Abb. 4.3.

4.1.3 Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl2

4.1.3.1 Antworten einer Einzelperson

Wie vorangehend bei den Versuchsgruppen ctrl1 und cbl dargestellt, waren in der Einzelanalyse der Probanden die Änderungen des Respirationsverhaltens bei eher schwach ausgeprägt, und kamen bei der Gruppenanalyse wesentlich deutlicher zum Vorschein.

Exemplarisch soll für diese Versuchsgruppe die Einzelanalyse des Probanden ctrl2_1 (vgl. Methoden, Tabelle 3.3) stehen (Abb. 4.6).

Abschnitt US-alone_1

Während des Abschnitts US-alone_1 wurden bei dieser Testperson UR (Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} im post-US Abschnitt ($T = 3834 - 4167$ ms)) beobachtet. Eine Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} in der ersten Zeitklasse nach Präsentation des US, wie sie bei dem Patienten cbl_2 und der Versuchsperson ctrl1_12 gezeigt werden konnte, war hier nicht festzustellen.

Die Untersuchung der Häufigkeitsverteilung von t_{exsp} ergab bei diesem Probanden eine Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{exsp} nach Gabe des US ($T = 2833 - 2999$ ms). In den darauffolgenden Zeitfenstern sank die Auftrittshäufigkeit von t_{exsp} .

Abschnitt CSUS

In diesem Abschnitt zeigte sich nach den Reizdarbietungen eine Änderung im Auftreten von t_{insp} als auch von t_{exsp} . Die Auftrittswahrscheinlichkeit von t_{insp} nahm erst im mittleren Bereich des post-US Abschnitts ($T = 3334 - 3667$ ms) zu.

Im Gegensatz dazu vollzog sich die Änderung der Häufigkeitsverteilung von t_{exsp} als CR bereits im Bereich des CSUS-Fensters. Hier kam es nach Darbietung des CS zu einer Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{exsp} ($T = 2166 - 2332$ ms). Im weiteren Verlauf sank das Auftreten von t_{exsp} zunächst. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums kam es wieder zu einer Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{exsp} .

Einzelanalyse - ctrl2_2

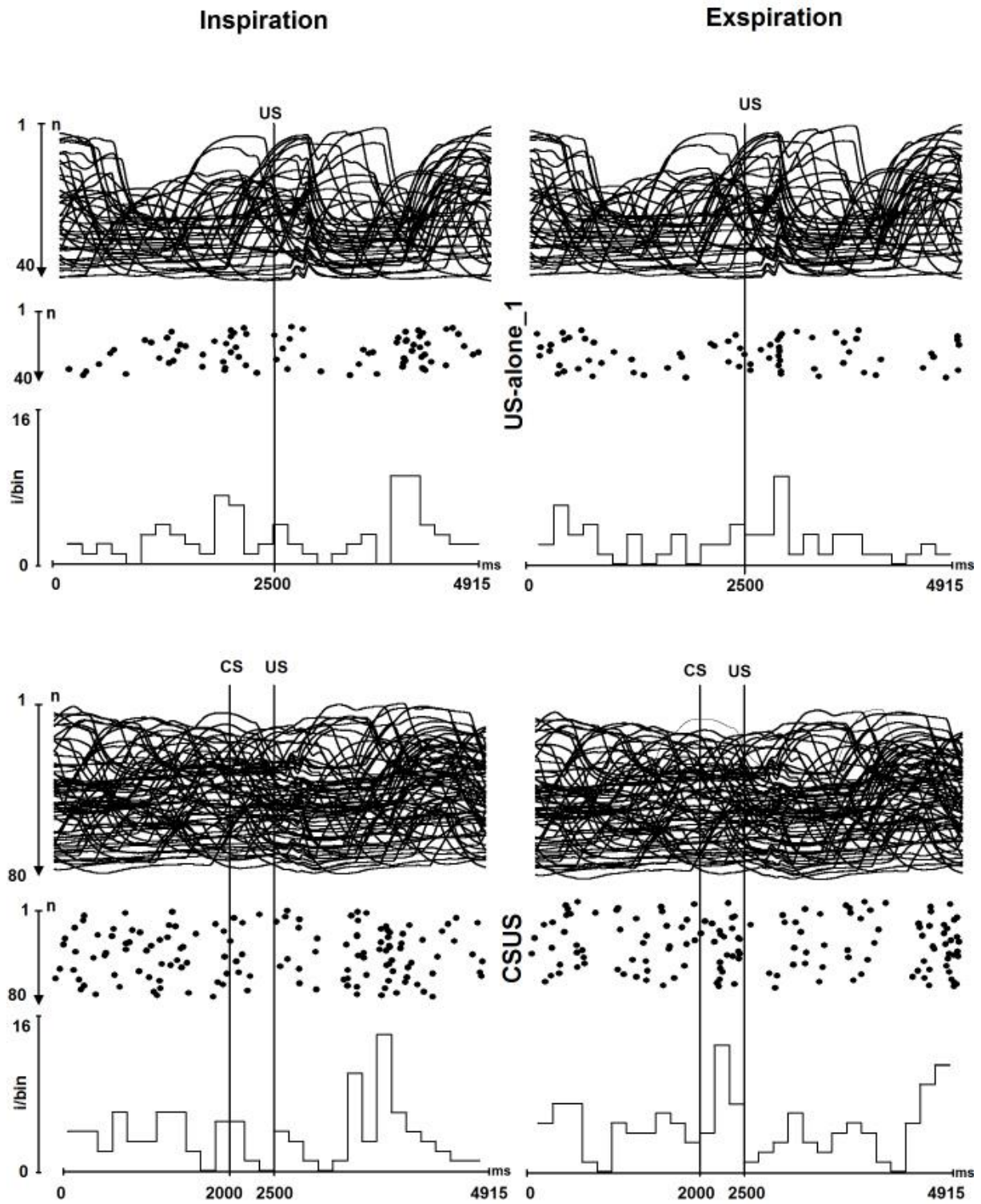


Abb. 4.6 Ergebnis der Analyse der Respirationsverläufe des Probanden *ctrl2_1* (vgl. Tab. 3.3 Methoden), Versuchsgruppe *ctrl2*. Aufbau der Abbildung wie in Abb. 4.1.

4.1.3.2 Gruppenanalyse ctrl2

Analog zu den Versuchsgruppen ctrl1 und cbl wurden auch bei ctrl2 die Messergebnisse nach den Einzelanalysen einer Gruppenanalyse unterzogen. Die Datenanalyse geschah dabei auf die gleiche Weise wie unter 4.1.1.2 beschrieben (Abb. 4.7).

Abschnitt US-alone_1

Die bei den Einzel- und Gruppenanalysen der Versuchsgruppen ctrl1 und cbl gefundene Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} direkt nach Präsentation des US war auch in der Gruppenanalyse von ctrl2 nicht ausgeprägt (Abb. 4.7). Die Probanden der Gruppe ctrl2 zeigten hier nach einer initialen Zunahme eine Abnahme von t_{insp} auf 58% des prä-US Wertes in der ersten Zeitklasse nach der Gabe des US ($T = 2500 - 2666$ ms). Ähnlich wie bei ctrl1 war auch bei ctrl2 eine späte UR in Form eines Anstiegs von t_{insp} im mittleren Teil des post-US Abschnitts festzustellen ($T = 3334 - 4167$ ms).

Im Gegensatz zu den Gruppen cbl und ctrl1 zeigte die Gruppe ctrl2 ausgeprägtere Veränderungen bzgl. des Verhaltens t_{exp} . Nach der Perturbation ergab sich eine UR in Form einer steten Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{exp} in den ersten drei Zeitklassen des post-US Abschnitts auf maximal 193% des normierten prä-US Wertes (Zeitbereich 2500 – 2999 ms). Im weiteren Verlauf fiel die Auftrittshäufigkeit von t_{exp} ab auf minimal 52% (Zeitbereich: 3000 ms – 3499 ms), gegen Ende des Beobachtungszeitraums kam es dann zu einer erneuten Zunahme auf maximal 157% des Ausgangswertes.

Abschnitt CSUS

Bei der gepaarten Reizdarbietung war die in der Versuchsgruppe ctrl1 festzustellende Änderung der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} im CSUS-Fenster bei der Gruppe ctrl2 nicht zu beobachten. Abgesehen von der fehlenden Zunahme von t_{insp} im CSUS-Fenster zeigte sich allerdings im post-US Abschnitt eine ähnliche Änderung des Inspirationsverhaltens wie bei ctrl1. Auch hier kam es nach der Präsentation des US zunächst zu einer Abnahme von t_{insp} auf 61% des Ausgangswertes, gefolgt von einem Anstieg auf maximal 168% ($T = 3000 - 4333$ ms).

Bei der gepaarten Reizdarbietung ist die Zunahme der Expirationshäufigkeiten (CR) bereits im CSUS-Abschnitt, ähnlich wie bei der Gruppe cbl, zu beobachten. In den drei Zeitklassen des CSUS Abschnitts stieg t_{exp} auf maximal 188% des Ausgangswertes an. Nach der Gabe des US fiel die Anzahl der Expirationen ab auf minimal 65%.

Gruppenanalyse - ctrl2

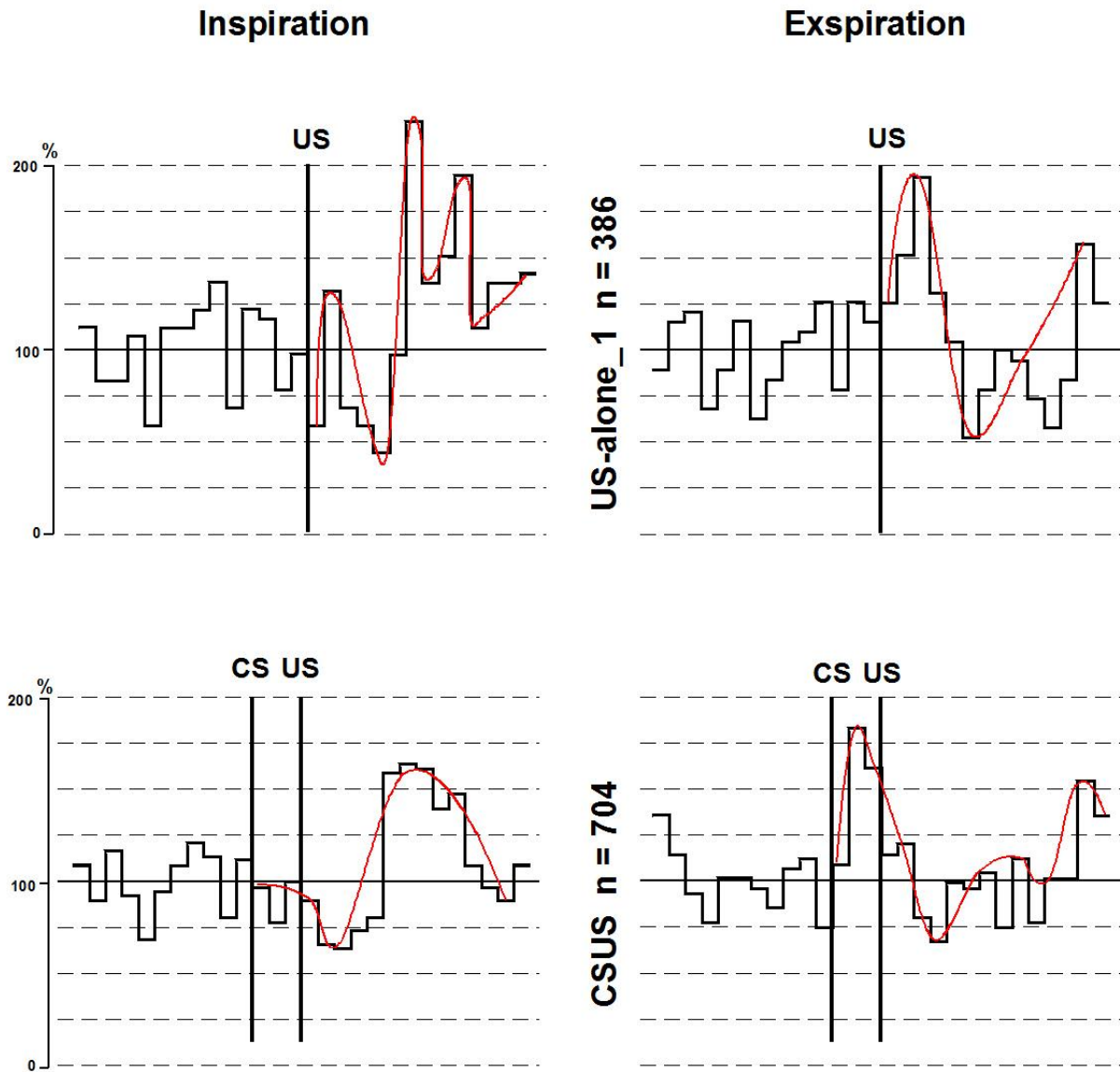


Abb. 4.7 normierte Histogrammdarstellung der Gruppenanalyse, Versuchsgruppe ctrl2: Aufbau der Abbildung wie in Abb. 4.3.

4.2 Quantitative Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} und t_{exp} wurde mittels des im Abschnitt Methoden unter 3.5.2 beschriebenen Run-Tests durchgeführt. Bereits bei der qualitativen Einzelanalyse der Gruppen ctrl1, cbl und ctrl2 waren die Änderungen des Respirationsverhaltens nach den Reizdarbietungen diskret ausgebildet. Dies bestätigte sich auch in der quantitativen Analyse der Einzeldaten. Statistisch signifikante Testergebnisse konnten hier nur in der Minderzahl der Probanden und Patienten gefunden werden.

4.2.1 Ergebnisse der Einzelanalysen

4.2.1.1 Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl1

Bei der statistischen Auswertung des Versuchsabschnitts US-alone_1 in der Versuchsgruppe ctrl1 konnte bei sieben Probanden (35%) UR mit signifikanten Unterschied der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} vor und nach dem US gefunden werden. Bei der Analyse von t_{exp} konnte bei acht Probanden (40%) UR mit statistisch signifikanten Änderungen gefunden werden. Vier Probanden (20%) zeigten bei Testung sowohl der Inspiration als auch der Expiration signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Versuchsabschnitts CSUS der Versuchsgruppe ctrl1 konnte bei vier Probanden (20%) ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} vor und nach Präsentation des CS gefunden werden. Die Untersuchung der Auftrittshäufigkeit von t_{exp} vor und nach CS ergab bei zwei Probanden (10%) einen signifikanten Unterschied. Eine Testperson zeigte bei Testung der Inspirations- als auch der Expirationshäufigkeiten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse der Datenanalyse der Gruppe ctrl1 sind in der Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Testpersonen		RUN-TEST				z	p
						<1,96	ns
						1,96	5% ^{***}
						2,576	1% ^{****}

Testperson	Respiration	Einzel-messungen	Mess-abschnitt	z	sign	Einzel-messungen	Mess-abschnitt	z	sign
ctrl1_1	Inspiration	001-069	US-alone_1	0,488	ns	070-149	CSUS	1,11	ns
ctrl1_2	Inspiration	001-069	US-alone_1	2,782	1% ^{****}	070-149	CSUS	2,09	5% ^{***}
ctrl1_3	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,626	ns	070-149	CSUS	2,45	5% ^{***}
ctrl1_4	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,626	ns	070-149	CSUS	0,65	ns
ctrl1_5	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,482	ns	070-149	CSUS	2,23	5% ^{***}
ctrl1_6	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,626	ns	070-149	CSUS	1,06	ns
ctrl1_7	Inspiration	001-069	US-alone_1	2,580	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,49	ns
ctrl1_8	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,482	ns	070-149	CSUS	0,26	ns
ctrl1_9	Inspiration	001-069	US-alone_1	0,488	ns	070-149	CSUS	1,63	ns
ctrl1_10	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,191	ns	070-149	CSUS	0,62	ns
ctrl1_11	Inspiration	001-069	US-alone_1	2,703	1% ^{****}	070-149	CSUS	2,58	1% ^{****}
ctrl1_12	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,057	ns	070-149	CSUS	0,00	ns
ctrl1_13	Inspiration	001-069	US-alone_1	4,062	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,65	ns
ctrl1_14	Inspiration	001-069	US-alone_1	2,703	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,87	ns
ctrl1_15	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,057	ns	070-149	CSUS	0,62	ns
ctrl1_16	Inspiration	001-069	US-alone_1	0,488	ns	070-149	CSUS	0,54	ns
ctrl1_17	Inspiration	001-069	US-alone_1	2,225	5% ^{**}	070-149	CSUS	0,35	ns
ctrl1_18	Inspiration	001-069	US-alone_1	3,313	1% ^{****}	070-149	CSUS	1,19	ns
ctrl1_19	Inspiration	001-069	US-alone_1	0,556	ns	070-149	CSUS	0,56	ns
ctrl1_20	Inspiration	001-069	US-alone_1	1,626	ns	070-149	CSUS	0,87	ns

ctrl1_1	Expiration	001-069	US-alone_1	2,763	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,71	ns
ctrl1_2	Expiration	001-069	US-alone_1	1,057	ns	070-149	CSUS	2,23	5% ^{***}
ctrl1_3	Expiration	001-069	US-alone_1	2,703	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,08	ns
ctrl1_4	Expiration	001-069	US-alone_1	4,062	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,26	ns
ctrl1_5	Expiration	001-069	US-alone_1	0,408	ns	070-149	CSUS	0,50	ns
ctrl1_6	Expiration	001-069	US-alone_1	1,669	ns	070-149	CSUS	0,26	ns
ctrl1_7	Expiration	001-069	US-alone_1	3,200	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,08	ns
ctrl1_8	Expiration	001-069	US-alone_1	1,482	ns	070-149	CSUS	0,56	ns
ctrl1_9	Expiration	001-069	US-alone_1	2,194	5% ^{**}	070-149	CSUS	0,50	ns
ctrl1_10	Expiration	001-069	US-alone_1	0,262	ns	070-149	CSUS	1,11	ns
ctrl1_11	Expiration	001-069	US-alone_1	2,194	5% ^{**}	070-149	CSUS	1,67	ns
ctrl1_12	Expiration	001-069	US-alone_1	1,626	ns	070-149	CSUS	1,57	ns
ctrl1_13	Expiration	001-069	US-alone_1	3,332	1% ^{****}	070-149	CSUS	0,71	ns
ctrl1_14	Expiration	001-069	US-alone_1	1,191	ns	070-149	CSUS	1,48	ns
ctrl1_15	Expiration	001-069	US-alone_1	0,536	ns	070-149	CSUS	0,56	ns
ctrl1_16	Expiration	001-069	US-alone_1	0,198	ns	070-149	CSUS	0,89	ns
ctrl1_17	Expiration	001-069	US-alone_1	1,113	ns	070-149	CSUS	2,45	5% ^{***}
ctrl1_18	Expiration	001-069	US-alone_1	0,246	ns	070-149	CSUS	1,67	ns
ctrl1_19	Expiration	001-069	US-alone_1	1,482	ns	070-149	CSUS	0,35	ns
ctrl1_20	Expiration	001-069	US-alone_1	0,000	ns	070-149	CSUS	0,56	ns

Tab. 4.1 zeigt die statistische Auswertung der Einzelanalysen der Versuchsgruppe ctrl1. Im oberen Teil der Tabelle befinden sich die Analysen der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} , im unteren Teil die von t_{exp} . In der ersten Spalte sind die Probanden (vgl. Tab. 3.1) aufgetragen. Die zweite Spalte zeigt die Auswertung von Versuchsabschnitt US-alone_1, die dritte Spalte zeigt Versuchsabschnitt CSUS.

4.2.1.2. Ergebnisse der Versuchsgruppe cbl

Bei der Untersuchung der Gruppe cbl konnte bei der Testung des Versuchsabschnitts US-alone_1 während der Inspiration bei einem Patienten (12,5%) und während der Expiration bei zwei Patienten (25%) ein signifikanter Unterschied bzgl. t_{insp} bzw. t_{exp} vor und nach dem US gefunden werden. Die Untersuchung des Versuchsabschnitts CSUS zeigte bei Testung der Inspiration bei zwei Patienten (25%) und bei Testung

der Expiration bei einem Patienten (12,5%) signifikante CR. Die Ergebnisse der Versuchsgruppe cbl sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

Patienten		RUN-TEST				z	p
						<1,96	ns
						1,96	5% ^{***}
						2,576	1% ^{****}

Patienten	Respiration	Einzel- messungen	Mess- abschnitt	z	sign	Einzel- messungen	Mess- abschnitt	z	sign
cbl_1	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,482	ns	041-119	CSUS	2,34	5% ^{***}
cbl_2	Inspiration	001-040	US-alone_1	0,556	ns	041-119	CSUS	0,49	ns
cbl_3	Inspiration	001-040	US-alone_1	2,580	1% ^{****}	041-119	CSUS	3,34	1% ^{****}
cbl_4	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,886	ns	041-119	CSUS	0,26	ns
cbl_5	Inspiration	001-040	US-alone_1	0,488	ns	041-119	CSUS	0,08	ns
cbl_6	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,886	ns	041-119	CSUS	0,35	ns
cbl_7	Inspiration	001-040	US-alone_1	0,488	ns	041-119	CSUS	0,41	ns
cbl_8	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,669	ns	041-119	CSUS	0,00	ns

cbl_1	Expiration	001-040	US-alone_1	3,313	1% ^{****}	041-119	CSUS	1,19	ns
cbl_2	Expiration	001-040	US-alone_1	1,669	ns	041-119	CSUS	0,50	ns
cbl_3	Expiration	001-040	US-alone_1	0,488	ns	041-119	CSUS	0,26	ns
cbl_4	Expiration	001-040	US-alone_1	1,057	ns	041-119	CSUS	2,19	5% ^{***}
cbl_5	Expiration	001-040	US-alone_1	0,349	ns	041-119	CSUS	0,96	ns
cbl_6	Expiration	001-040	US-alone_1	1,482	ns	041-119	CSUS	0,96	ns
cbl_7	Expiration	001-040	US-alone_1	0,615	ns	041-119	CSUS	0,89	ns
cbl_8	Expiration	001-040	US-alone_1	2,580	1% ^{****}	041-119	CSUS	0,41	ns

Tab. 4.2: zeigt die statistische Auswertung der Einzelanalysen der Versuchsgruppe cbl. Ausbau wie in Tab. 4.1.

4.2.1.3 Ergebnisse der Versuchsgruppe ctrl2

Die Datenanalyse der Respirationsverläufe in der Versuchsgruppe ctrl2 ergab bei Testung des Versuchsabschnitts US-alone_1 statistisch signifikante Antworten bei vier Testpersonen (40%). Dies galt für die Daten der Inspiration und Expiration. Bei der Analyse der CSUS Versuchsabschnitte konnte bei einem Probanden ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von t_{insp} als auch von t_{exp} gefunden werden. Alle übrigen Probanden zeigten keine signifikanten Antworten. Die Ergebnisse der Datenanalyse der Gruppe ctrl2 sind in der Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Testpersonen		RUN-TEST				z	p
						<1,96	ns
						1,96	5% ^{***}
						2,576	1% ^{****}

Testperson	Respiration	Einzel-messungen	Mess-abschnitt	z	sign	Einzel-messungen	Mess-abschnitt	z	sign
ctrl2_1	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,669	ns	041-119	CSUS	0,08	ns
ctrl2_2	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,626	ns	041-119	CSUS	0,26	ns
ctrl2_3	Inspiration	001-040	US-alone_1	0,556	ns	041-119	CSUS	0,25	ns
ctrl2_4	Inspiration	001-040	US-alone_1	0,872	ns	041-119	CSUS	0,62	ns
ctrl2_5	Inspiration	001-040	US-alone_1	2,093	5% ^{***}	041-119	CSUS	1,19	ns
ctrl2_6	Inspiration	001-040	US-alone_1	2,580	1% ^{****}	041-119	CSUS	0,49	ns
ctrl2_7	Inspiration	001-040	US-alone_1	2,093	5% ^{***}	041-119	CSUS	1,11	ns
ctrl2_8	Inspiration	001-040	US-alone_1	2,225	5% ^{***}	041-119	CSUS	3,33	1% ^{****}
ctrl2_9	Inspiration	001-040	US-alone_1	1,669	ns	041-119	CSUS	1,22	ns
ctrl2_10	Inspiration	001-040	US-alone_1	0,496	ns	041-119	CSUS	0,08	ns

ctrl2_1	Expiration	001-040	US-alone_1	1,057	ns	041-119	CSUS	0,20	ns
ctrl2_2	Expiration	001-040	US-alone_1	2,763	1% ^{****}	041-119	CSUS	0,20	ns
ctrl2_3	Expiration	001-040	US-alone_1	4,062	1% ^{****}	041-119	CSUS	0,20	ns
ctrl2_4	Expiration	001-040	US-alone_1	2,194	5% ^{***}	041-119	CSUS	1,11	ns
ctrl2_5	Expiration	001-040	US-alone_1	1,113	ns	041-119	CSUS	0,62	ns
ctrl2_6	Expiration	001-040	US-alone_1	0,198	ns	041-119	CSUS	0,25	ns
ctrl2_7	Expiration	001-040	US-alone_1	0,246	ns	041-119	CSUS	1,63	ns
ctrl2_8	Expiration	001-040	US-alone_1	1,626	ns	041-119	CSUS	2,19	5% ^{***}
ctrl2_9	Expiration	001-040	US-alone_1	1,057	ns	041-119	CSUS	1,11	ns
ctrl2_10	Expiration	001-040	US-alone_1	2,194	5% ^{***}	041-119	CSUS	0,62	ns

Tab. 4.3: zeigt die statistische Auswertung der Einzelanalysen der Versuchsgruppe ctrl2. Aufbau wie in Tab. 4.1

4.2.2 Gruppenanalyse

Die statistische Auswertung der Gruppenanalysen geschah mit Hilfe des Run-Tests nach demselben Prinzip wie die Auswertung der Einzelanalysen.

Dabei konnten bei der Versuchsgruppe *ctrl1* bei Testung von t_{insp} in beiden Versuchsabschnitten signifikante Antworten erreicht werden. Bei der statistischen Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} war die Testung beider Versuchsabschnitte nicht signifikant.

Bei der quantitativen Analyse der Gruppendaten der Versuchsgruppe *cb1* fand sich bei der Untersuchung von t_{insp} bei dem Versuchsabschnitt CSUS ein signifikantes Testergebnis. Die Datenanalyse von t_{exp} erbrachte bei dem Versuchsabschnitt US-alone_1 signifikante UR.

Die statistische Gruppenanalyse der Versuchsgruppe *ctrl2* erbrachte bei der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} signifikante UR bei Testung der Versuchsabschnitte US-alone_1 und signifikante CR im Versuchsabschnitt CSUS, bei der Untersuchung von t_{exp} konnte keine signifikante Antwort gefunden werden.

Die Ergebnisse der quantitativen Datenanalyse sind in Tab. 4.4 zusammengefasst.

RUN-Test						z	p
						<1.96	ns
						1,96	5% ^{***}
						2,576	1% ^{***}

Versuchsgruppe	Respiration	Versuchsabschnitt	z	sign	Versuchsabschnitt	z	sign
ctrl1	Inspiration	US-alone_1	2,580	1% ^{***}	CSUS	2,339	5% ^{***}
cbl	Inspiration	US-alone_1	0,262	ns	CSUS	2,093	5% ^{***}
ctrl2	Inspiration	US-alone_1	2,194	5% ^{**}	CSUS	3,332	1% ^{***}
ctrl1	Expiration	US-alone_1	1,482	ns	CSUS	0,959	ns
cbl	Expiration	US-alone_1	2,194	5% ^{**}	CSUS	0,488	ns
ctrl2	Expiration	US-alone_1	2,194	5% ^{**}	CSUS	0,488	ns

Tab. 4.4 zeigt die statistische Datenanalyse der Gruppendaten. Aufbau der Tabelle wie Tab. 4.1

4.3 Qualitative Auswertung der muskulären Aktivität

In vergangenen Versuchsreihen konnte die Möglichkeit der Konditionierung von posturalen Reflexen ausgelöst über die Perturbation durch eine Standplattform nachgewiesen werden (Kolb et al. 2002). Die unter demselben Paradigma untersuchte Gruppe von Patienten mit degenerativen cerebellären Erkrankungen zeigte dagegen keine konditionierten Muskelantworten (Kolb et al. 2004). Darüber hinaus fanden die Autoren, dass gesunde Testpersonen bei der Konditionierung zwei mögliche Strategien in den muskulären Reflexantworten zeigten: Strategie I (20 % der Probanden) bestand aus der Ausbildung konditionierter Reflexantworten (CR) in fast allen beteiligten Muskeln. Strategie II (80% der Probanden) bestand aus einer ausgeprägten Amplitudenabnahme der unkonditionierten muskulären Reflexantwort. Lediglich der Musculus gastrocnemius zeigte bei diesen Probanden konditionierte Antworten. In der hier vorliegenden Arbeit konnten die Beobachtungen der Arbeitsgruppe Kolb bestätigt werden. Nachdem sich diese Studie vorwiegend auf die Konditionierbarkeit der Atmung konzentrierte, wurden die EMG-Signale lediglich qualitativ anhand ihrer Mittelwertskurven beurteilt. Dabei fanden sich in der Versuchsgruppe ctrl1 drei Probanden (15%) bei denen konditionierte Reflexantworten in allen Muskeln zu finden waren und die somit Strategie I verfolgten. Abb. 4.8 zeigt exemplarisch die Muskelantworten am Beispiel des rechten Musculus tibialis anterior des Probanden ctrl1_10. Die übrigen Probanden (85%) der Versuchsgruppe ctrl1 zeigten demzufolge Strategie II (Abb. 4.9). Bei der Versuchsgruppe ctrl2 konnte die Strategie I bei einem Probanden (10%) beobachtet werden.

In der Gruppe cbl zeigten die getesteten Patienten mit Kleinhirnerkrankungen keine der beiden vorangehend beschriebenen Strategien. Während bei den gesunden Probanden in dem Versuchsabschnitt US-alone_1 eine erkennbare Amplitudenabnahme der unconditionierten Muskelantworten bei steigender Anzahl von Versuchsdurchläufen im Sinne einer Habituation zu beobachten war, war bei den Patienten keine solche Amplitudenabnahme zu beobachten. Während der gepaarten Reizdarbietung kam es zwar zu einer Amplitudenabnahme, allerdings war diese wesentlich schwächer ausgeprägt, als bei der Gruppe der gesunden Probanden. Auch diese Ergebnisse finden sich in gleicher Weise in der Arbeit von Kolb et al. (2004). Abb. 4.10 zeigt exemplarisch die Muskelantworten des rechten TA von Proband cbl_1 (vgl. Tab. 3.2 Methoden).

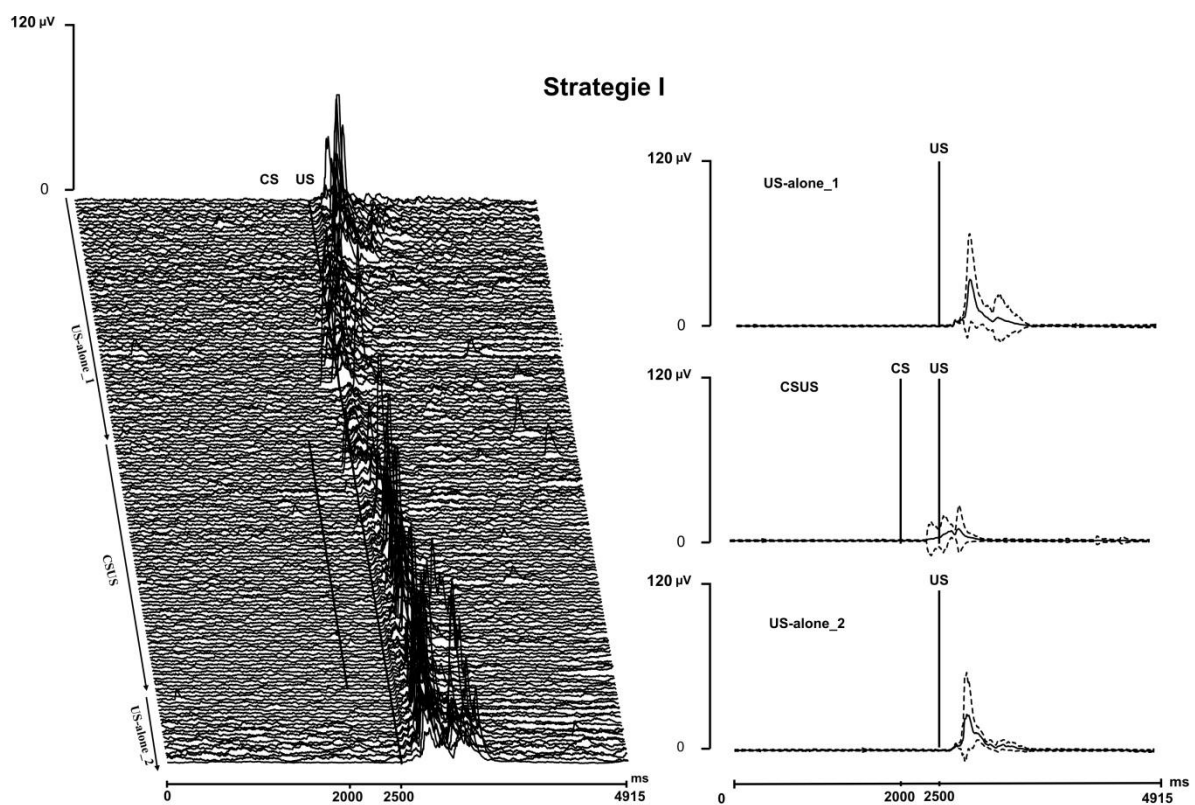


Abb. 4.8 Muskelantworten des Probanden ctr11_10 (vgl. Tab. 3.1); Strategie I: die linke Spalte zeigt die Muskelantworten des rechts M. tibialis anterior während eines Versuchs. Die oberste Einzelmesskurve stellt die erste Einzelmessung dar. Die drei Versuchsabschnitte US-alone_1, CSUS und US-alone_2 sind durch die Pfeile markiert. Die vertikalen Balken markieren das Einsetzen des US bzw. CS. In der rechten Spalte ist die Mittelung der Muskelantworten des rechten M. tibialis anterior dargestellt. Die Standardabweichungen sind durch die gepunkteten Linien gekennzeichnet.

Strategie II

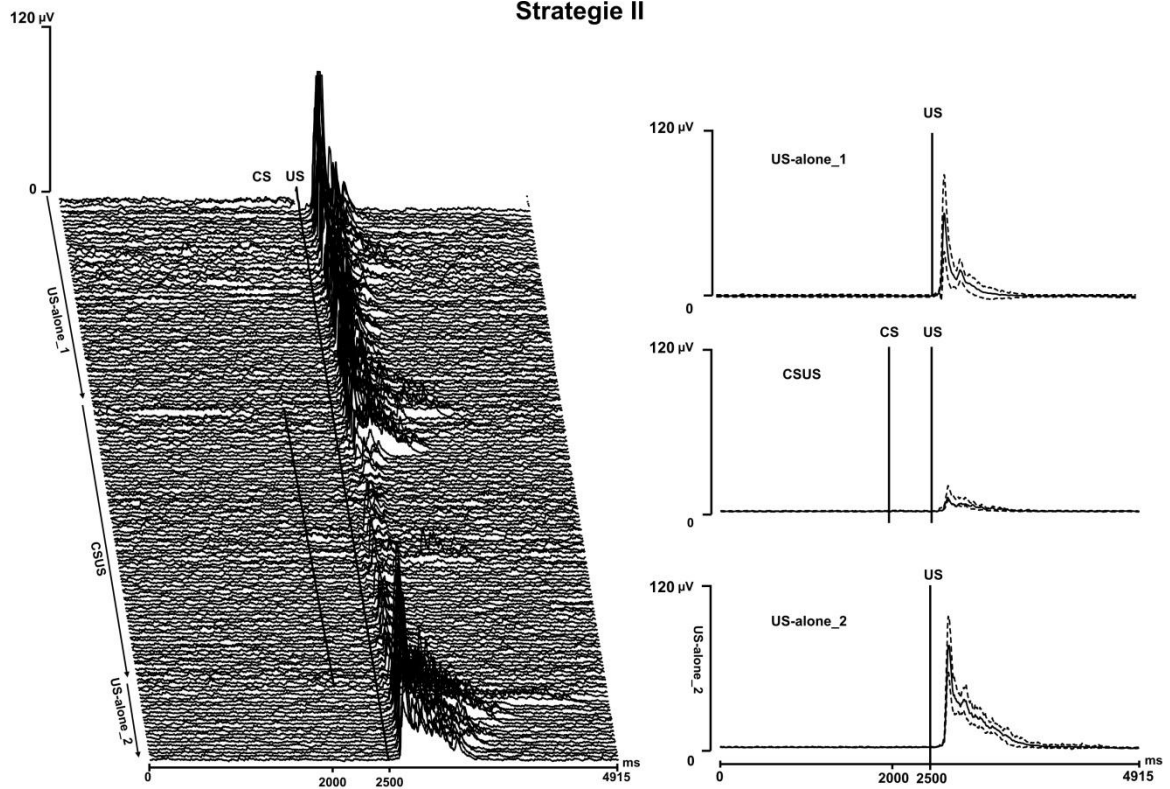


Abb. 4.9 Muskelantworten des Probanden ctr11_2, vgl. Tab. 3.1; Strategie II. Aufbau der Abbildung wie in Abb. 4.8.

cbl

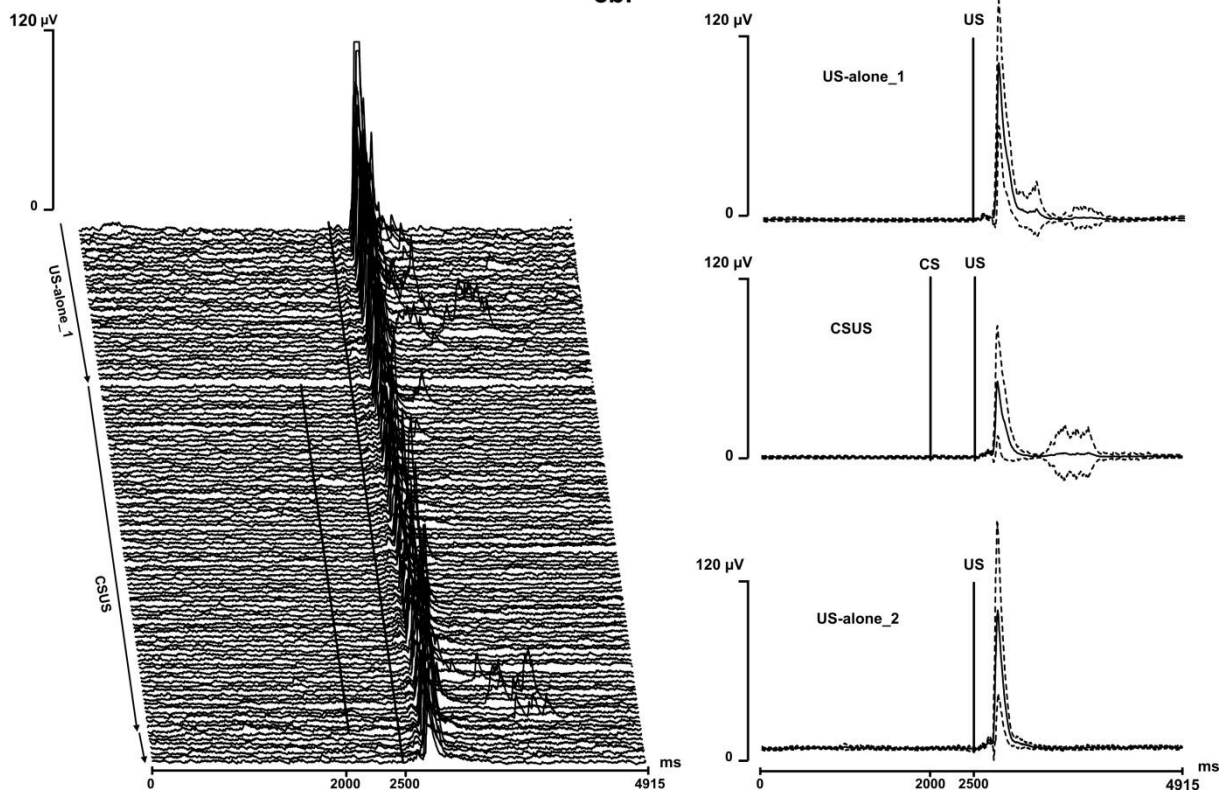


Abb. 4.10 Muskelantworten des Patienten cbl_1, vgl. Tab. 3.2; Aufbau wie in Abb. 4.8

5 Diskussion

5.1 Motorisches Lernen

Der Begriff „motorisches Lernen“ ist in der Literatur nicht eindeutig definiert (Bloedel et al., 1991). Üblicherweise versteht man darunter den Erwerb oder die Veränderung von motorischen Fähigkeiten durch Ausbildung plastischer Prozesse in unterschiedlichen motorischen Systemen. Bei diesen Vorgängen werden prinzipiell assoziative von nicht-assoziativen plastischen Prozessen unterschieden. Zu den nicht-assoziativen Prozessen zählen die Adaptation sowie die Habituation, zu assoziativen Prozessen die Kopplung angeborener Vorgänge mit Vorgängen, die zunächst nicht mit diesen in Verbindung stehen.

Nicht-assoziative Prozesse

Adaptation: Nach der Definition von Holst (1937) handelt es sich bei diesen Anpassungsvorgängen um eine Koordination, d.h. eine zeitlichen Kopplung bestimmter Prozesse. In der Literatur befinden sich zahlreiche Studien solcher Koordinationsphänomene. Beispiele finden sich in den Koordinationsuntersuchungen von Mehrgelenksbewegungen wie bei dem Werfen von Dart-Pfeilen (Thach et al., 1992) oder bei über-Kopf-Würfen von Tennisbällen (Timmann et al., 1999). Auch für die Koordination von autonom-motorischen Vorgängen wie der Atmung an skeletto-motorische Willkürbewegungen existieren in der Literatur einige Studien. Dabei untersuchten die Autoren die Koordination von Atmung an verschiedene Formen von motorischen Aufgaben der oberen oder unteren Extremität. Ein Beispiel hierfür findet sich der Arbeit von Ebert et al. (2000) über die Koordination aktiver, metronominduzierter Unterarmfolgebewegungen und der Atmung bei gesunden Probanden. Neben der Möglichkeit der Koordination der Atmung mit den Unterarmfolgebewegungen fanden die Autoren darüber hinaus eine Abhängigkeit der Koordinationsrate von der Frequenz der Unterarmbewegungen. Weitere Beispiele zur Untersuchung der Koordination der Atmung mit Willkürbewegungen finden sich in den Arbeiten von Raßler et al. (1996a) über die Koordination von Atmung und Laufrhythmen bei Menschen, sowie in Raßler et al. (1996b) über die Koordination von Atmung und Fingerfolgebewegungen bei Menschen.

Im Gegensatz dazu untersuchte Koutsouleris (2005) in seiner Dissertation die Koordination von Atmung an vorhersehbare motorische Vorgänge. Dabei handelte es

sich um posturale Reaktionen, ausgelöst durch sinusförmige Schwankungen einer Standplattform. Die Plattformfrequenzen wurden während der Untersuchung variiert in einem Frequenzbereich von einem Drittel bis zum Dreifachen der Atemruhefrequenz der Testpersonen. Bei diesem Versuchsansatz konnte eine Kopplung zwischen Atem- und Plattformrhythmus gefunden werden, wobei sich eine Abhängigkeit dieser Kopplung von der Frequenz der Plattformschwingung zeigte: Bei Plattformfrequenzen im Bereich der Atemruhefrequenz der Probanden war die Koordination am ausgeprägtesten, an der oberen bzw. unteren Grenze des untersuchten Frequenzbereichs war die Kopplung am schwächsten. Auch bei den gemessenen muskulären Antworten fand sich eine Kopplung, welche - ähnlich der Atmung - in den oberen und unteren Frequenzbereichen abnahm. In einem weiteren Versuchsansatz untersuchte der Autor den Einfluss von unerwarteten Perturbationen durch eine Standplattform auf die Atmung. Diese Perturbationen wurden während unterschiedlicher Phasen des Atemzyklus appliziert, und die Dauer sowie die Stabilität der nachfolgenden Atemphasen untersucht. Dabei zeigte sich eine Verkürzung der nachfolgenden Atemphasen durch die Perturbation. Bei den muskulären Antworten konnte der Autor hingegen keine atemphasenabhängigen Veränderungen feststellen.

Habituation: Bei dem Phänomen der Habituation kommt es zu einer zunehmenden Abnahme einer Reizantwort bei wiederholter Reizdarbietung gleicher Intensität. Das zentrale Nervensystem versucht dabei relevante Informationen von irrelevanten zu unterscheiden, und blendet repetitiv eintreffende Signale allmählich aus. Als Beispiel der Habituation ist die persistierende α -Aktivität im EEG bei repetitiv eintreffenden akustischen Reizen zu nennen.

Assoziative Prozesse

Bei den nicht-assoziativen Lernvorgängen ändert sich das Verhalten als Konsequenz einer repetitiv eintreffenden Reizsituation. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den **assoziativen Lernvorgängen** um eine Kopplung von angeborenen Reiz-Reaktionsmustern mit zunächst wertfreien, neutralen Vorgängen. Die physiologische Bedeutung dieser Lernvorgänge besteht aus einer Vermeidungsreaktion bzw. einer optimierten Schutzfunktion. Eine Möglichkeit zur Darstellung solcher assoziativer plastischer Lernvorgänge stellt die von Pavlov (1927) eingeführte Methode der

Klassischen Konditionierung dar. Dabei wird durch einen unbedingten Reiz (US) eine unbedingte Reaktion (UR) ausgelöst. Wird diesem unbedingten Reiz ein zunächst neutraler Reiz vorausgeschickt (z.B. ein akustisches Signal) kommt es bei repetitiver Darbietung dieser gepaarten Reize zur allmählichen Ausbildung von konditionierten Reaktionen (CR) auf den zu Beginn noch neutralen Reiz. Der neutrale Reiz wird zu einem bedingten Reiz (CS) und die durch ihn ausgelösten Reaktionen zu bedingten, konditionierten Reaktionen (CR). Die Klassische Konditionierung ist somit also eine geeignete Messmethode zur Untersuchung von assoziativen Lernprozessen. Gemäß einer Modifikation dieser Methode durch Gormezano et al. (1975) im Sinne des Standard Delay Paradigm muss das Zeitfenster zwischen CS und US in einem Experiment so gewählt werden, dass eine kognitive Komponente der konditionierten Antworten von Testpersonen ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus muss gemäß dieses Paradigmas die CR sowie die UR aus zwei getrennten Antworten bestehen, und die CR dabei identische Form der UR haben.

Im Zuge weiterer experimenteller Ansätze wurde die Methode der Klassischen Konditionierung weiter modifiziert. In einer Arbeit von Kolb et al. (2002) wurde die Konditionierung von **posturalen Reflexen** erstmals untersucht. In den muskulären Antworten der Testpersonen konnten zwei verschiedene Strategien beobachtet werden: eine Gruppe von Probanden (ca. 20%) etablierte in fast allen Muskelgruppen konditionierte Antworten (Strategie I), während die andere Gruppe (ca. 80%) eine ausgeprägte Abnahme der Amplituden des muskulären Reflexantworten zeigte, und CR nur im Musculus gastrocnemius gefunden wurden (Strategie II). In dieser Studie bestanden die CR und die UR zwar aus zwei getrennten Antworten, allerdings hatten hier – anders als von Gormezano et al. vorgegeben – die CR nicht dieselbe Form wie die UR. Die Amplituden der muskulären Antworten im CSUS Fenster verhielten sich vielmehr gegensinnig zu denen der UR.

Autonom-motorische Antworten: Bei der Untersuchung von skeletto-motorischen Reflexantworten handelt es sich um muskuläre Antworten, die – je nach betrachteten Reflex – üblicherweise schnell ablaufen. Daher ist es rein von dem zeitlichen Ablauf her möglich, dass die CR und die UR aus zwei getrennten Reaktionen bestehen. Im Gegensatz dazu wurde in der hier vorliegenden Studie mit der Atmung ein

muskulärer Prozess untersucht, bei dem ein vergleichsweise großes Zeitintervall zwischen den einzelnen Atemzyklen besteht. Bei der gepaarten Reizdarbietung, bestanden die gefundenen CR und UR daher nicht mehr notwendigerweise aus zwei getrennten Antworten. Die CR fiel unter Umständen vielmehr mit der UR zusammen. Allerdings kam es während der Konditionierung zu einer zeitlichen Verschiebung der Antwort in das CSUS Fenster, ohne dass eine weitere UR beobachtet wurde.

Bei der Untersuchung assoziativer Lernprozesse von muskulären Reflexantworten mithilfe der Methode der Klassischen Konditionierung wird die physiologische Bedeutung der Etablierung von CR in einer Vermeidungsreaktion (Beispiel: Klassische Konditionierung des Flexorreflexes, z.B. Kaulich et al., 2010) oder in einer optimierten Schutzfunktion (Beispiel: Klassische Konditionierung des Blickreflexes, z.B.: Atwell et al., 2002) gesehen. In der hier vorliegenden Untersuchung bestand in der Gruppenanalyse der Versuchsgruppe ctrl1 während des Versuchsabschnitts US-alone_1 (vgl. Abb. 4.2 und 4.3) die UR aus einem Anstieg von t_{insp} direkt nach der Plattformbewegung. Bei der gepaarten Reizdarbietung kam es zu einer zeitlichen Verschiebung des Anstieges von t_{insp} in das CSUS Fenster. Aus der Sportmedizin ist bekannt, dass der Mensch nach einer für ihn unerwarteten Störung des Körperäquilibriums mit einer kurzen, tiefen Inspiration reagiert. Auch bei Aufgabenstellungen wie beispielsweise das Zielen auf einen Gegenstand mit einer Schusswaffe wird eine solche Inspiration vollzogen. Damit wird vermehrte Stabilisierung des Organismus erreicht. Somit könnte der während des Versuchsabschnitts US-alone_1 festzustellende Anstieg von t_{insp} nach der Plattformbewegung Ausdruck einer solchen Stabilisierung sein. Das Vorziehen von t_{insp} in das CSUS Fenster könnte demnach ein „Vorbereiten“ auf die zu erwartende Plattformbewegung sein. Somit bestünde die physiologische Bedeutung dieses assoziativen Lernprozesses in einer optimierten Schutzfunktion, bzw. einer Vorbereitung auf die bevorstehende Perturbation des Körperäquilibriums.

Beteiligte Strukturen: In der vorhandenen Literatur wird dem Cerebellum eine wichtige Funktion im zeitlichen Ablauf sowie in der Koordination von motorischen Abläufen bei nicht-assoziativen und assoziativen motorischen Lernprozessen zugesprochen (Ito, 1984). Allerdings ist nicht geklärt, wie das Kleinhirn an diesen Lernprozessen beteiligt ist. In der Literatur existieren derzeit zwei Modelle: Autoren wie Ito (1984) und Thompson (2009) diskutieren die sogenannte „learning

hypothese“, bei der das Cerebellum vornehmlich als Ort der Speicherung von motorischen Engrammen fungiert. In den Arbeiten von Welsch et al. (1993) sowie bei Bloedel und Bracha (1995) wird die „Performance Hypothese“ vertreten, bei der ein ungestörtes Zusammenspiel verschiedener Regionen des Cerebellums für das Erlernen motorischer Vorgänge notwendig ist, wobei die Engramme möglicherweise extracerebellär gespeichert sind.

In der Literatur finden sich einige Untersuchungen über die Etablierung von nicht-assoziativen und assoziativen Lernprozessen an Patienten mit Kleinhirnerkrankungen. Die Arbeitsgruppe um Ebert untersuchte beispielsweise das eingangs erwähnte Paradigma der Koordination von Atmung an metronominduzierte Unterarmbewegungen an einer Gruppe von Patienten mit Kleinhirnerkrankungen (Ebert et al., 1995). Hier wurde die Koordination nur in Ausnahmefällen beobachtet. In der Studie von Koutsouleris (2005) über die Koordination der Atmung an posturale Reaktionen zeigten die untersuchten Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen eine reduzierte Anpassungsfähigkeit der Atmung an die gegebenen Störungen. Bei der Untersuchung der Koordination der Atmung an sinusförmige Plattformschwankungen zeigten die Patienten eine deutlich schwächere Kopplung der Atmung mit dem Plattformrhythmus.

Auch im Bereich der Etablierung von assoziativen Lernprozessen finden sich in der Literatur Studien an gesunden Probanden und Patienten mit Kleinhirnerkrankungen. In der Arbeitsgruppe um Kolb konnte die Konditionierbarkeit eines angeborenen Schutzreflexes, des gekreuzten Streckreflexes oder Flexorreflex, an gesunden Probanden und Patienten mit Kleinhirnerkrankungen nachgewiesen werden (Kolb et al., 1996; Timmann et al., 2000; Kaulich et al., 2010). Allerdings wurde eine wesentlich geringere Auftrittswahrscheinlichkeit und Ausprägung von konditionierten Antworten (CR) bei Patienten beobachtet (Timmann et al., 2000; Kaulich, 2007). In der vorangehend erwähnten Arbeit von Kolb et al. (2002) gelang es, die Konditionierung von posturalen Reflexen nachzuweisen. Die Autoren fanden dabei zwei unterschiedliche Reaktionsmuster auf die Perturbation (Strategie I und Strategie II). Bei Testung von Patienten mit degenerativen cerebellären Erkrankungen konnte keine Konditionierung festgestellt werden. (Kolb et al., 2004).

Vor dem Hintergrund dieser Arbeiten wurde in der hier vorliegenden Studie die Atmung als autonom motorischer Vorgang auf Konditionierbarkeit hin untersucht. Getestet wurden hierfür drei Versuchsgruppen. Eine Gruppe von jungen gesunden Probanden und eine Gruppe von Patienten mit degenerativen cerebellären Erkrankungen. Zuletzt wurde eine dritte Gruppe von gesunden Probanden getestet, welche der der cerebellären Patienten in Alter und Geschlecht angepasst wurde.

5.2 Allgemeine Beobachtungen

Die Methode zu dieser Fragestellung wurde an einer Gruppe von jungen, gesunden Probanden (ctrl1, vgl. Tab. 3.1) etabliert. Die Auswertung konzentrierte sich daher zunächst vornehmlich auf die Ergebnisse dieser Gruppe. Zudem beinhaltete der Versuchsabschnitt US-alone_1 hier eine größere Anzahl an Versuchsdurchläufen (n = 70) als bei den Gruppen cbl und ctrl2 (n = 40). Bei der qualitativen Auswertung wurde versucht, bestimmte Reaktionsmuster auf die gegebenen Reize, bzw. Änderungen in den Respirationsverläufen zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten herauszufinden. Ein sofort augenscheinliches, einheitliches Muster der Probanden als Reaktion auf den US war bei der Auswertung der Respirationsverläufe während des Versuchsabschnitts US-alone_1 meist nicht sichtbar. Auch bei der gepaarten Reizdarbietung (CSUS) konnte ebenfalls kein einheitliches Reaktionsmuster auf die Präsentation des CS und US gefunden werden. Insgesamt waren die Änderungen des Respirationsverhaltens auf die Reizdarbietungen in den Einzelanalysen nur sehr diskret ausgeprägt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Atmung, im Gegensatz zu Schutzreflexen wie dem Flexorreflex oder posturale Reaktionen, um einen Prozess mit vergleichsweise großen Zeitintervallen zwischen den aufeinanderfolgenden Atemzyklen handelt. Demzufolge lassen sich Änderungen als mögliche Reaktion auf äußere Reize zögerlicher erkennbar machen. Darüber hinaus war der Beobachtungszeitraum während der Einzelmessungen auf 4915 ms begrenzt. Die Probanden zeigten während dieses Zeitraums nur eine geringe Anzahl an Atemzyklen, wodurch sich Änderungen im Respirationsverhalten als Reaktion auf eine Reizdarbietung schwerer erkennen ließen. In der quantitativen Datenanalyse konnte daher nur in der Minderzahl der Probanden ein statistisch signifikanter Unterschied im Respirationsverhalten nach den Reizdarbietungen während der einzelnen Versuchsabschnitte gefunden werden (vgl. Tab 4.1, Ergebnisse). Ein weiterer Grund

für die in den Einzelanalysen nur geringfügig ausgeprägten Änderungen des Respirationsverhaltens ist in der Reizdarbietung zu suchen. In einer Arbeit von Gallego et al. (1991) wurde die Konditionierbarkeit der Atmung untersucht. Dabei verwendeten die Autoren als unkonditionierten Stimulus die Einleitung von Stickstoff in die Atemluft der Probanden. Dies führte zu einer plötzlichen Reduzierung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration auf ca. 3%. Die Probanden reagierten auf diese unvermittelte Hypoxie vornehmlich mit einer Erhöhung der Atemfrequenz. Der konditionierende Stimulus bestand aus einem auditorischen Signal. Die Autoren benötigten in dieser Versuchsreihe lediglich 12 gepaarte Reizdarbietungen, um im Anschluss bei den Testpersonen nach alleiniger Gabe des CS eine Erhöhung der Atemfrequenz als CR nachzuweisen. Die in der hier vorliegenden Arbeit als US verwendete Perturbation stellt einen wesentlich weniger bedrohlichen Reiz dar, als beispielsweise eine Hypoxie. Demzufolge war in der *Einzelanalyse* der Probanden der Konditionierungseffekt weniger stark ausgeprägt und dadurch schwerer nachweisbar als in der erwähnten Arbeit von Gallego et al. (1991).

In der Arbeit von Kolb et al. (2002) sowie auch in der hier vorliegenden Arbeit wurden bei der Konditionierung der posturalen Reflexe zwei Gruppen von Probanden mit unterschiedlichen Strategien beobachtet. Bei den Konditionierungsexperimenten der Respirationsverläufe in der hier vorliegenden Arbeit war weder bei der Auswertung der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} noch bei der von t_{exp} eine solche Gruppenzuordnung möglich. In der Arbeit von Koutsouleris (2005) wird ein breites Spektrum an Adaptationsstrategien der Atmung auf die für die Probanden unerwartete Perturbation durch die Standplattform beschrieben, sodass eine Zuordnung der Probanden in Subgruppen bzw. verschiedene Strategien ebenfalls erschwert war. Ein einheitliches Reaktionsmuster oder eine Einteilung der Probanden in Subgruppen war demnach in der hier vorliegenden Arbeit nicht zu erwarten, wobei sich ein mittleres Muster durchaus erkennen ließ. Bei fast allen Probanden der Versuchsgruppe ctrl1 kam es zu einer Zunahme der Auftrittshäufigkeit von t_{insp} und t_{exp} post US-Abschnitt. Dies zeigte sich in den Versuchsabschnitten US-alone_1 und CSUS. Bereits in den erwähnten Arbeiten der Arbeitsgruppe Raßler über visuelle Fingerfolgebewegungen (Raßler et al., 1996b) oder Fingerausgleichsbewegungen bei unerwarteten Perturbationen (Raßler et al., 2000) als auch bei unerwarteten

Perturbationen des Körperäquilibrium (Koutsouleris, 2005) wurde eine evozierte Inspiration nach der jeweiligen Stimulation beschrieben.

5.3 Unkonditionierte und konditionierte Antworten der Versuchsgruppe ctrl1

Bei der *Gruppenanalyse* des Versuchsabschnitts US-alone_1 der Versuchsgruppe ctrl1 kamen die bei der Einzelanalyse der Probanden beschriebenen Änderungen des Respirationsverhaltens als Reaktion auf den US wesentlich stärker zu Ausdruck. Wie erwähnt, handelt es sich bei der Atmung um einen Prozess mit vergleichsweise großen Zeitintervallen zwischen den Atemzyklen, sodass viele Einzelmessungen nötig sind, um Änderungen des Respirationsverhaltens auf gegebene Reize erkennbar zu machen. In der Gruppenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{inSP} während des Versuchsabschnitts US-alone_1 waren UR als die evozierte Zunahme von t_{inSP} in der ersten Zeitklasse nach Präsentation des US deutlich zu erkennen (vgl. Abb. 4.3 Ergebnisse). Aufgrund der Zunahme von t_{inSP} nach der Präsentation des US, war in der darauffolgenden Zeitklasse wiederum eine Abnahme von t_{inSP} zu beobachten. Im weiteren Verlauf nahm die Häufigkeitsverteilung von t_{inSP} wieder zu. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums war wiederum eine Abnahme von t_{inSP} zu beobachten. Somit scheint die erste Zunahme von t_{inSP} , direkt nach der Perturbation, durch die Plattformbewegung evoziert zu werden. Diese Zunahme wird also ausgelöst durch die Perturbation. Die darauffolgende Abnahme von t_{inSP} , in der zweiten Zeitklasse nach der Perturbation, lässt sich durch die vorangegangene Zunahme der Inspirationen erklären. Ob die im weiteren Verlauf zu beobachtende Sequenz in der Häufigkeitsverteilung von t_{inSP} von der Plattformbewegung evoziert wird, lässt sich nicht ausschließen. Allerdings ist diese Sequenz in den Einzelanalysen interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt und findet zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des post-US Abschnitts statt, sodass sich in der Gruppenanalyse ein großer Zeitbereich entsteht, in dem Änderungen von t_{inSP} zu beobachten ist.

Der Verlauf der Häufigkeitsverteilung von t_{exSP} während des Versuchsabschnitts US-alone_1 (vgl. Abb. 4.3, Ergebnisse) zeigt ein entgegengesetztes Bild. Aufgrund der UR-bedingten Zunahme von t_{inSP} während der ersten Zeitklasse nach Präsentation des US ist bei der Analyse von t_{exSP} eine Abnahme in dieser Zeitklasse zu beobachten. Die Zunahme von t_{exSP} in den beiden darauffolgenden Zeitklassen lässt sich durch die Abnahme der Inspirationsereignisse in diesem Zeitbereich erklären. Die im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums festzustellenden Zu- und Abnahmen von t_{exSP} sind, ähnlich wie bei der Häufigkeitsverteilung von t_{inSP} , nicht

notwendigerweise durch die Plattform evoziert, sondern vermutlich auch hier interindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Die statistische Untersuchung der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} während dieses Versuchsabschnitts verfehlte allerdings das statistische Kriterium einer UR (vgl. Tab 4.4, Ergebnisse), sodass die Abnahme von t_{exp} nach Präsentation hier als Konsequenz der Zunahme von t_{insp} zu werten ist.

Somit besteht das während dieses Versuchsabschnitts zu beobachtende Muster aus einer durch die Perturbation evozierte Zunahme der Inspirationsereignisse direkt nach dem US, sowie einer konsekutiven Abnahme in der darauffolgenden Zeitklasse, gefolgt von einer interindividuell unterschiedlichen Zunahme von t_{insp} . Das Verhalten von t_{exp} zeigt ein eher gegensätzliches Verhalten.

In der *Gruppenanalyse* des Versuchsabschnitts CSUS konnte bei der Auswertung Inspirationsereignisse bereits nach der Präsentation des **CS** eine Zunahme von t_{insp} im Sinne einer CR im CSUS Fenster beobachtet werden. Nach der Gabe des US kam es, im Gegensatz zu dem Versuchsabschnitt US-alone_1 zu einer Abnahme von t_{insp} (vgl. Abb. 4.3, Ergebnisse). Somit erfolgt die Zunahme der Inspirationsereignisse in diesem Versuchsabschnitt nicht durch den US, sondern ist als CR dem **CS** zuzuordnen. Die Abnahme von t_{insp} nach Gabe des US ist durch die vorangehende Zunahme der Inspirationsereignisse zu erklären, und ist somit ebenfalls als Ergebnis des CS zu sehen. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es, ähnlich wie bei dem Versuchsabschnitt US-alone_1, zu einer weiteren Zunahme der Inspirationsereignisse. Diese Zunahme im Versuchsabschnitt CSUS ist nicht mehr notwendigerweise durch die Reizdarbietung evoziert, sondern findet interindividuell zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt.

Gemäß dem Standard Delay Paradigm (Gormezano und Kohoe, 1975) muss der US unabhängig von der Reaktion des Probanden auf den CS erfolgen. Das setzt voraus, dass der Proband durch seine Reaktion die UR nicht verhindern kann. Darüber hinaus muss das Zeitfenster zwischen CS und US so gewählt werden, dass die Testperson keine bewusste Reaktion auf den CS zeigen kann. Die in dieser Arbeit gewählte Dauer des CSUS Fensters von 500 ms orientierte sich an frühere Konditionierungsexperimente von Reflexantworten der Arbeitsgruppen Kolb und Mitarbeiter (beispielsweise Kolb et al., 2002 und 2004; Kaulich, 2007). Nachdem die

Atmung ein Prozess mit verhältnismäßig großen Zeitintervallen zwischen den Atemzyklen ist, und Reflexantworten der Beine vergleichsweise schneller ablaufen, kann davon ausgegangen werden, dass das Zeitfenster mit 500 ms ausreichend kurz gewählt wurde, um bei Testpersonen, die nicht explizit über die Fragestellung informiert wurden, eine kognitiv bedingte Reaktion auf den CS auszuschließen.

Somit muss der Anstieg von t_{insp} innerhalb des CSUS Fensters als konditionierte Antwort gewertet werden. Demnach wird der in dem Versuchsabschnitt US-alone_1 zu beobachtende Anstieg von t_{insp} direkt nach Präsentation des US bei dem Versuchsabschnitt CSUS in das CSUS Fenster vorgezogen. Bei dem Verhalten von t_{exp} lässt sich eine derartige Konditionierung zumindest bei der Anzahl der Testpersonen nicht nachweisen. Analog zu dem im CSUS Fenster stattfindenden Anstieg von t_{insp} würde man bei der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} in dem Versuchsabschnitt CSUS einen Abfall von t_{exp} in dem CSUS Fenster als Ausdruck einer konditionierten Antwort erwarten.

Es gibt meines Wissens keine Untersuchungen dieser Art, welche zur Diskussion dieser Ergebnisse herangezogen werden könnten. Aus früheren Arbeiten von Koutsouleris (2005) und Raßler (2000) weiß man allerdings, dass die Inspirationsphase und Expirationsphase eines Atemzyklus unterschiedlich stark auf gegebene Reize reagieren: In der Dissertationsarbeit von Koutsouleris (2005) wurde eine „determinierende Bedeutung“ der Inspiration für die Gesamtdauer des Atemzyklus beschrieben. In dieser Studie wurde eine für den Probanden unerwartete Perturbation zeitlich **gezielt** innerhalb der Inspirations- oder Expirationsphase appliziert. Dabei wurde festgestellt, dass es bei Präsentation dieser Störung während der Inspiration zu einer deutlichen Verkürzung der Expirationsphase desselben Atemzyklus kam. Diese, als „modulatorischer Effekt“ bezeichnete Beobachtung, war bei Applikation der Störung während der Expirationsphase ebenfalls nachweisbar, allerdings wesentlich schwächer ausgeprägt. In der Arbeit von Raßler et al. (2000) wurden respiratorische Adaptationsphänomene an Fingerausgleichsbewegungen bei unerwarteten Perturbationen untersucht. Auch dort wurden die Perturbationen gezielt in der Inspirations- oder Expirationsphase präsentiert. Die Autoren stellten hierbei ebenfalls eine Verkürzung der darauffolgenden Atemphase fest, wobei auch hier der Effekt bei Perturbationen während der Inspirationsphase ausgeprägter war. Im Gegensatz zu den beiden erwähnten Arbeiten wurde in der vorliegenden Arbeit die

Perturbation **nicht gezielt** in einen bestimmten Atemzyklus gelegt. Dennoch war auch hier bei der Gruppe ctrl1 der Effekt der Stimulation in den US-alone Abschnitten als auch während der Konditionierung bei der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} ausgeprägter als bei der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} . Offenbar reagierte die Inspirationsphase hinsichtlich der Modulation des Atemzyklus vulnerabler auf extern applizierte Reize als die Expirationsphase.

5.4 Vergleich der Antworten der Versuchsgruppen cbl und ctrl2

Bei der Gruppenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} und t_{exp} in der Versuchsgruppe der Patienten mit Kleinhirnerkrankungen konnte während des Versuchsabschnitts US-alone_1 eine initiale Zunahme von t_{insp} nach der Präsentation des US, gefolgt von einer Abnahme in der darauffolgenden Zeitklasse festgestellt werden. Danach kam es zu einer erneuten Zunahme des Auftretens von t_{insp} . Bei der Auswertung der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} konnte nach Präsentation des US eine Abnahme des Auftretens von t_{exp} festgestellt werden, gefolgt von einer Sequenz aus Zu- und Abnahmen der Häufigkeitsverteilung im weiteren Verlauf der Aufzeichnung (vgl. Abb. 4.5, Ergebnisse).

Somit kam es hier zu einer durch die Perturbation evozierten Zunahme von t_{insp} , gefolgt von einer konsekutiven Abnahme und ein, nicht mehr notwendigerweise durch die Perturbation evozierte erneute Zunahme von t_{insp} . Die Häufigkeitsverteilung von t_{exp} zeigte ein dem Verlauf von t_{insp} entgegengesetztes Bild: ein, bedingt durch das Ansteigen von t_{insp} , initialer Abfall von t_{exp} , gefolgt von einer Zunahme. Die im späteren Verlauf der Aufzeichnung festzustellenden abwechselnden Zu- und Abnahmen des Auftretens von t_{exp} wird hier vermutlich ebenfalls nicht mehr durch die Plattform getriggert, sondern ist interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt.

Bei der Auswertung des Versuchsabschnitts CSUS zeigte die Patientengruppe bei Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} ebenfalls zwar eine Zunahme von t_{insp} in der ersten Zeitklasse nach Präsentation des US, jedoch keine im CSUS Fenster (vgl. Abb. 4.5). Die Zunahme war allerdings schwächer ausgeprägt, als bei dem Versuchsabschnitt US-alone_1 (175% bei CSUS gegenüber 260% bei US-alone_1, vgl. 4.1.2.2 Ergebnisse). In der darauffolgenden Zeitklasse kam es zu einer Abnahme von t_{insp} , im weiteren Verlauf wieder zu einer Zunahme. Somit ergab sich hier ebenfalls das Bild einer durch die Perturbation der Standplattform evozierten

Zunahme von t_{insp} in der ersten Zeitklasse des post-US Abschnitts, und einer Abnahme in der darauffolgenden Zeitklasse. Ein Vorziehen des Anstiegs von t_{insp} in das CSUS Fenster, im Sinne einer durch den **CS** evozierten Zunahme von t_{insp} , blieb hier aus. Somit konnte eine Konditionierung hier nicht gezeigt werden. Der sekundäre Anstieg von t_{insp} in dem post-US Abschnitt (Zeitbereich $T = 2833 - 4500$ ms) ist bei CSUS ausgeprägter als bei US-alone_1, was durch die vermehrte Anzahl an Einzelmessungen in diesem Versuchsabschnitt zu erklären ist (US-alone_1: $n = 305$, CSUS: $n = 533$).

Die Häufigkeitsverteilung von t_{exp} während der gepaarten Reizdarbietung zeigte hingegen bereits zu Beginn des CSUS Fensters eine Zunahme des Auftretens von t_{exp} , gefolgt von einer Abnahme, und, im weiteren Verlauf des post-US Abschnitts, eine abwechselnde Zu- und Abnahme der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} (vgl. Abb. 4.5, Ergebnisse). Bei der statistischen Testung der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} konnte das Kriterium für eine CR allerdings nicht erfüllt werden, somit konnte eine Konditionierung hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Bei der Analyse der Ergebnisse der Versuchsgruppe cbl waren die Änderungen des Respirationsverhaltens auch in der Gruppenanalyse zu schwach ausgeprägt, um auf einen assoziativen Lernprozess bei der gepaarten Reizdarbietung sichere Rückschlüsse ziehen zu können, da hier lediglich acht Patienten zur Verfügung standen. Hier wäre die Untersuchung eines ähnlich großen Kollektivs an Testpersonen, wie bei der Versuchsgruppe ctrl1 nötig. Dennoch zeigten die Patienten mit Kleinhirnerkrankungen eine klare Beeinflussbarkeit der Atmung durch extern zugefügte Störungen. Ähnlich wie bei ctrl1 waren hier die Ausprägungen im Verhalten von t_{insp} wesentlich ausgeprägter als von t_{exp} .

Die bislang erwähnten Untersuchungen von Ebert et al.(1995) und Koutsouleris (2005) über die Atmung bei gesunden Probanden und Patienten mit Kleinhirnerkrankungen beschäftigten sich mit **nicht-assoziativen Lernprozessen** wie der Koordination, d.h. einer zeitlichen Kopplung eines autonom-motorischen Prozesses an bestimmte einfache aktive bzw. passive skeletto-motorische Prozesse. Im Gegensatz dazu sollte in der hier vorliegenden Arbeit, mit Hilfe der Methode der Klassischen Konditionierung, ein assoziativer Lernprozesses für einen autonom-motorischen Vorgang wie der Atmung geprüft werden. Insofern können die

Ergebnisse aus den genannten Untersuchungen von Ebert und Koutsouleris nur bedingt mit den Ergebnissen dieser Studie verglichen werden. Dennoch soll erwähnt werden, dass in den Arbeiten ebenfalls eine verminderte Adaptationsfähigkeit der Atmung an die verschiedenen aktiven bzw. passiven motorischen Bewegungen, und damit eine eingeschränkte motorische Lernfähigkeit gefunden werden konnte. Dies stützt die seit längerem bestehende Theorie einer maßgeblichen Mitbeteiligung des Kleinhirns an diesen Vorgängen (Barlow, 2002). Insofern konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass auch bei assoziativen Lernvorgängen Patienten mit Kleinhirnerkrankungen eine eingeschränkte Lernfähigkeit zeigen. Um diese genauer beleuchten zu können wären zusätzliche Studien mit einem größeren Kollektiv an Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen nötig. Auch die Untersuchung dieses Paradigmas an Patienten mit fokalen Kleinhirnläsionen wäre an diese Stelle hilfreich, um herauszufinden, welche Regionen des Cerebellums an dieser Form assoziativer Lernprozesse beteiligt sind.

Die Probanden der Versuchsgruppe ctrl2 zeigten in der Gruppenanalyse der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} und t_{exp} während des Versuchsabschnitts US-alone_1 hingegen ein andersgeartetes Reaktionsmuster auf die Reizdarbietung als die Versuchsgruppe cbl. Hier war bei der Häufigkeitsverteilung von t_{insp} eine UR im Sinne einer durch die Perturbation evozierten Abnahme von t_{insp} zu beobachten. In der darauffolgenden Zeitklasse kam es zu einer Zunahme von t_{insp} . Im weiteren Verlauf fiel t_{insp} wieder ab, und stieg gegen Ende des Beobachtungszeitraumes erneut an. Bei der Analyse der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} zeigte sich hingegen eine UR in Form eines Anstiegs von t_{exp} nach Präsentation des US, mit einem darauffolgenden Abfall. Daraufhin erfolgte ein weiterer Anstieg von t_{exp} bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (vgl. Abb. 4.7, Ergebnisse). Somit ergibt für den Versuchsabschnitt US-alone_1 bei ctrl2, im Gegensatz zu der Versuchsgruppe cbl, folgendes Muster: durch die Plattform evozierter, initialer Anstieg der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} , und eine durch die Plattform evozierte Abnahme von t_{insp} .

Während des Versuchsabschnitts CSUS zeigte sich bei der Gruppenanalyse von ctrl2, ähnlich zu der Versuchsgruppe cbl, eine Änderung der Häufigkeitsverteilung von t_{exp} im CSUS Fenster. Hier kam es offenbar zu einem durch den CS evozierten Anstieg des Auftretens von t_{exp} im CSUS Fenster. Die statistische Untersuchung der

Häufigkeitsverteilung von t_{exsp} des Versuchsabschnitts CSUS bei ctrl2 ergab kein signifikantes Ergebnis, sodass das statistische Kriterium für eine CR hier nicht erfüllt wurde. Der Grund hierfür kann in der vergleichsweise geringen Anzahl der Versuchspersonen liegen. Dennoch konnte in der Histogrammdarstellung (Abb. 4.7) ein Anstieg von t_{exsp} im CSUS Fenster gefunden werden, sodass hier zumindest ein Trend zur Etablierung konditionierter Antworten festzustellen war.

Neben den Unterschieden in den Reaktionsmustern auf die gegebenen Reize zwischen den Versuchsgruppen ctrl2 und cbl, fanden sich auch Unterschiede bei den Versuchsgruppen der gesunden Probanden der Gruppen ctrl1 und ctrl2. Während bei den Testpersonen aus ctrl1 während des Versuchsabschnitts US-alone_1 UR in Form einer durch die Plattformbewegung evozierten initialen Zunahme von t_{insp} zeigten, bestand die UR bei der Gruppe ctrl2 aus einer initialen Abnahme von t_{insp} . Das Verhalten von t_{exsp} zeigte entsprechend bei ctrl1 eine initiale Abnahme des Auftretens von t_{exsp} , wohingegen die Gruppe ctrl2 UR in Form einer initialen Zunahme zeigten. Bei der Konditionierung etablierten die Versuchspersonen aus der Gruppe ctrl1 CR durch ein Anstieg des Auftretens von t_{insp} im CSUS Fenster, bei der Gruppe ctrl2 war eine Zunahme des Auftretens von t_{exsp} im CSUS Fenster zu beobachten.

Es sei darauf hingewiesen, dass für die Analyse beider Versuchsabschnitte durch die Reduzierung der Einzelmessungen pro Proband (US-alone_1) sowie durch die geringere Anzahl an Testpersonen eine wesentlich geringere Anzahl an Einzelmessungen zur Verfügung standen (US-alone_1: $n = 386$ bei ctrl2 vs. $n = 1325$ bei ctrl1, CSUS: $n = 704$ bei ctrl2 vs. $n = 1385$ bei ctrl1). In der Arbeit von Koutsouleris 2005 wurden zwei Probandenkollektive mit einer ähnlichen Altersstruktur wie in dieser Arbeit untersucht. Dabei wurde bei der oben genannten Fragestellung kein derartig ausgeprägter Unterschied im Verhalten der beiden Versuchsgruppen auf die unerwartete Perturbation beschrieben. Dennoch ist als Ursache für das unterschiedliche Verhalten der beiden gesunden Versuchsgruppen in der hier vorliegenden Arbeit die unterschiedliche Altersstruktur der Testpersonen denkbar. In der Gruppe ctrl1 lag das mittlere Alter bei 24.9 ± 1.9 Jahren. Die Versuchsgruppe ctrl2 zeigte hingegen ein mittleres Alter von 42.8 ± 9.0 Jahren. In früheren Arbeiten über die Klassische Konditionierung des Lidschlussreflexes bei Tieren und bei Menschen ist eine Altersabhängigkeit der Testobjekte beispielsweise

in der Anzahl von CR während eines Experiments sowie in der Akquisitionsphase bis zur Ausbildung von CR beschrieben worden. Als Grund hierfür wird hier unter anderem der mit zunehmendem Alter voranschreitende Untergang der Purkinje-Zellen diskutiert (Woodruff-Pak, 1987). Bei der Klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes an menschlichen Testpersonen unter Anwendung des Standard delay Paradigm wurde beginnende Abnahme der Ausbildung konditionierte Antworten ab dem Beginn der vierten Lebensdekade festgestellt (Woodruff-Pak et al., 1988). Nachdem in der Literatur keine vergleichbaren Arbeiten zu der hier vorliegenden Studie vorhanden sind, ist es durchaus vorstellbar, dass Testpersonen mit fortgeschrittenem Alter eine andersgeartete Ausbildung von atmungsbedingten CR zeigen. Diese Frage kann in dieser Arbeit nicht ausreichend geklärt werden. Dazu wäre die Testung größerer Versuchsgruppen mit jeweils unterschiedlicher Altersstruktur notwendig.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte an einer Gruppe junger, gesunder Probanden (ctrl1) ob sich mit Hilfe der Methode der Klassischen Konditionierung ein assoziativer Lernprozess für einen autonom-motorischen Prozess wie der Atmung nachweisen lässt. Unter der Annahme, dass dem Kleinhirn eine wichtige Rolle bei motorischen Lernprozessen zukommt, wurden die Ergebnisse einer Gruppe von Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen (cbl) mit denen einer angepassten Kontrollgruppe (ctrl2) verglichen.

Die Personen standen während der Untersuchung auf einer dynamischen Standplattform, die durch Auslenkung für den Probanden eine nicht vorhersehbare Perturbation des Körperäquilibriums bedeutete. Diese Perturbation diente als unkonditionierter Stimulus (US), dem ein auditorischer, konditionierender Stimulus (CS) um 500 ms vorauselte. Während der Untersuchung wurde die Aktivität der Hauptmuskelgruppen beider Beine erfasst. Über einen nasalen Thermistor wurden die Respirationsverläufe aufgenommen, aus denen der Beginn der Inspiration (t_{insp}) und der Expiration (t_{exp}) ermittelt wurde. Die Häufigkeitsverteilungen von t_{insp} und t_{exp} wurden in Form von Histogrammen dargestellt. Zur Detektion einer unkonditionierten (UR) bzw. konditionierten Antwort (CR) wurde die signifikante Änderung des Auftretens von t_{insp} bzw. t_{exp} gegenüber der Zeit vor dem US bzw. CS gewertet.

Bei allen untersuchten Personen wurden durch die Plattform induzierte Perturbation signifikante Änderungen des Auftretens von t_{insp} und t_{exp} beobachtet. Bei der jungen Kontrollgruppe waren die Änderungen am ausgeprägtesten. Konditionierte Antworten fanden sich in erster Linie in dieser Gruppe während die Patienten kaum CR etablierten, was als Ausdruck eingeschränkter Plastizität interpretiert werden darf. Die skeletto-motorischen Reflexantworten deckten sich weitgehend mit früheren Untersuchungen dieses Labors (Kolb et al., 2004), bei denen CR im klassischen Sinn nur bei etwa 15% der gesunden Probanden beobachtet wurden, während 85% den CS zur Vorbereitung der Perturbation nutzten. Cerebelläre Patienten zeigten jedoch keine dieser beiden Strategien.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein autonom-motorischer Prozess bei gesunden Personen konditionierbar ist und dass Patienten mit cerebellärer Schädigung auch für diesen Lernvorgang eingeschränkt sind.

7. Summary

The aim of the current study was to test whether breathing, as an autonomous motor process, can be associated with a skeleto-motor process. This was analyzed by the method of classical conditioning. With a group of young, healthy volunteers (ctrl1) the required method was established. Based on the assumption that the cerebellum is involved in such a learning process, results of a group of patients (cbl) presenting degenerative disease were compared with that of a sex- and age matched control group (ctrl2).

During the examination subjects were standing on a dynamic platform. Tilting the platform lead to an unexpected perturbation of the body equilibrium, which served as unconditioned stimulus (US). Preceding the US by 500 ms, an auditory tone was used as conditioning stimulus (CS). During the examination, the activity of the major muscle groups of both legs was recorded. The respiratory flow was derived via a nasal thermistor and the beginning of the Inspiration (t_{insp}) and Expiration (t_{exp}) was determined. The frequency distributions of t_{insp} and t_{exp} were expressed via histograms. For the detection of unconditioned response (UR) or conditioned response (CR), the significant change in the incidence of t_{insp} or t_{exp} compared to the period before the US or CS respectively was used.

Significant changes in the incidence of t_{insp} and t_{exp} due to the platform induced perturbation could be observed in all subjects tested. These changes were most pronounced in the group of young controls. Conditioned responses were found primarily in this group, while patients hardly established CR. This result can be interpreted as a limited learning process.

The skeleto-motor reflex responses resembled largely with previous studies from this laboratory (Kolb et al., 2004), where CR in the classic sense were observed in about 15% of healthy subjects only, while 85% of subjects used the CS for preparation for the perturbation. However, cerebellar patients showed none of these strategies.

In summary, it can be stated, that an autonomous motor-process can be classically conditioned in healthy subjects, while this specific learning process is limited in patients with cerebellar lesions.

8 Literaturverzeichnis

- Attwell, P.J.E., Ivarsson, M., Millar, L., (2002)** Cerebellar Mechanisms in Eyeblink Conditioning. *Ann N Y Acad Sci* 978, 79-92.
- Bloedel J.R., Bracha V., Kelly T.M., Wu J.Z. (1991)** Substrates for Motor Learning: Does the cerebellum Do it All? In: Wolpaw J.R., Schmidt J.T., Vaughn T.M., editors. *Activity driven CNS Changes In Learning and Development. Annals New York Academy of Sciences*, New York: 305-318
- Bloedel, J.R., Bracha V. (1995)** On the cerebellum, cutaneomuscular reflexes, movement control and the elusive engrams of memory. *Behav. Brain Res.* 68, 144
- Bramble D., Carrier D. (1983)** Running and breathing in mammals. *Science*, Vol. 219 no. 4582: 251-256
- Ebert D., Hefter H., Dohle C., Freund H. (1995)** Ataxic breathing during alternating forearm movements of various frequencies in cerebellar patients. *Neurosci Lett* 193: 145-148
- Ebert D., Raßler B., Hefter H. (2000)** Coordination between breathing and forearm movements during sinusoidal tracking. *Eur J Appl Physiol* 81: 288-296
- Feldman J.L., Del Negro C.A. (2006)** Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci.* (3):232-42.
- Gallego J., Perruchet P. (1991)** Classical conditioning of ventilatory responses in humans. *J.Appl.Physiol.* 70: 676-682
- Gormezano I., Kehoe E.J. (1975)** Classical conditioning: some methodological-conceptual issues in: Estes, W.K. (Ed.) *Handbook of learning and cognitive processes*, Vol.2. *Condition and Behavior Theory*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc, Hillsdale, New Jersey, pp.143-179
- Holst von, E. (1937)** Vom Wesen der Ordnung im Zentralnervensystem. *Die Naturwissenschaften* 25, 625-631
- Ito M. (1984)** *The cerebellum and neural control*. Raven Press, New York
- Kaulich T. (2007)** *Die klassische Konditionierung des Flexorreflexes im Stand bei gesunden Probanden und Patienten mit Kleinhirnerkrankungen*. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät
- Kaulich T., Föhre W., Kutz D.F., Gerwig M., Timmann D., Kolb F.P. (2010)** Differences in unconditioned and conditioned responses of the human withdrawal reflex during stance: muscle responses and biomechanical data. *Brain Res.* 1326: 81-95
- Kolb F.P., Lachauer S., Maschke M., Timmann D. (2002)** Classical conditioning of postural reflexes *Eur J Physiol* 445:224-237
- Kolb F.P., Lachauer S., Maschke M., Timmann D. (2004)** Classically conditioned postural reflex in cerebellar patients. *Exp Brain Res* 158(2): 163-179
- Kolb F.P., Timmann D. (1996)** Classical conditioning of the human flexion reflex. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 101: 219-225
- Koutsouleris, N. (2005)** *Die Bedeutung des Kleinhirns bei der Adaptation und Standmotorik an erwartete und unerwartete motorische Störungen*. Dissertation. LMU München: Medizinische Fakultät

- Nashner L. (1976)** Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res* 26: 59-72
- Pavlov I.P. (1926)** Die höchste Nerventätigkeit (das Verhalten) von Tieren. J.F. Bergmann Verlag, München
- Raßler B., Bradl U., Scholle H.-C. (2000)** Interactions of breathing and postural regulation of the fingers. *Clinical Neurophysiology* 111: 2180-2187
- Raßler B., Ebert D., Waurick S., Junghans R. (1996b)** Coordination between breathing and finger tracking in men. *J Mot Behav* 28: 48-56
- Raßler B., Kohl J. (1996a)** Analysis of coordination between breathing and walking rhythms in humans. *Respiration Physiology RESP* 2455
- Richter, D.W (1994)** Control of Respiration. In: Greger R., Koepchen H.P. Mommaerts W., Windhort U. editors. *Human physiology: from cellular mechanism to integration*. Springer Verlag Berlin
- Smith J.C., Butera R.J., Koshiya N., Del Negro C.A., Wilson C.G., Johnson S.M. (2000)** Respiratory rhythm generation in neonatal and adult mammals: the hybrid pacemaker-network model. *Respir Physiol.* 2-3: 131-47.
- Thach, W.T., Goodkin, H.P., Keating, J.G. (1992)** The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Ann.Rev.Neurosci.* 15: 403-442
- Thompson R.F., Steinmetz J.E. (2009)** The role of the cerebellum in classical conditioning of discrete behavioral responses. *Neuroscience* 162: 732-755
- Timmann D., Baier P.C., Diener H.C., Kolb F.P. (2000)** Classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients. 1. Impaired conditioned responses. *Exp Brain Res* 130: 453-470
- Timmann D., Watts S., Hore J. (1999)** Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball inaccuracy in overarm throws. *J.Neurophysiol.*82: 103-114
- Viala D. (1997)** Coordination of locomotion and respiration. In: *Neural control of respiratory muscles*. Editors: Miller, A.D., Bianchi A.L., Bishop B.P. pp: 285-296. New York
- Wald A., Wolfowitz J. (1940)** On a test whether two samples are from the same population. *Ann Math Statist* Vol. 11, No.2, pp. 147-162
- Welsh J.P., Llinás R. (1993)** On the cerebellum and motor learning. *Current Opinion in Neurobiology* 3: 958-965
- Woodruff-Pak D.S. (1987)** Aging and Classical Conditioning: Parallel Studies in Rabbits and Humans *Neurobiology of Aging* Vol. 9: 511-522
- Woodruff-Pak D.S., Thompson R.F. (1988)** Classical conditioning of the eyeblink response in the delay paradigm in adults aged 18-83 years. *Psychology of Aging* 3: 219-229

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

US	unconditioned Stimulus: unconditionierter Reiz
CS	conditioning Stimulus: konditionierender Reiz
UR	unconditioned Response: unbedingte Antwort
CR	conditioned Response: konditionierte Antwort
US-alone_1	Versuchsdurchläufe vor der Konditionierung, alleinige Präsentation des US
CSUS	Versuchsdurchläufe mit gepaarter Reizdarbietung
US-alone_2	Versuchsdurchläufe nach der Konditionierung, alleinige Präsentation des US
Prä-US	Zeitintervall von Aufzeichnungsbeginn bis Präsentation des US (T = 0 – 2500 ms)
CSUS Fenster	Zeitintervall nach Präsentation des CS und vor Präsentation des US (T = 2000 – 2500 ms)
Post-US	Zeitintervall nach Präsentation des US bis Aufzeichnungsende (T = 2500 – 4915 ms)
CVP	center of vertical pressure
SPL	Schalldruckpegel
VRG	ventrale respiratorische Gruppe
ctrl1	Versuchsgruppe junge, gesunde Probanden
cbl	Versuchsgruppe Patienten mit Kleinhirnerkrankungen
ctrl2	alters- und geschlechtsangepasste Kontrollgruppe
t_{insp}	Zeitpunkt des Beginns einer Inspiration
t_{exp}	Zeitpunkt des Beginns einer Expiration

EMG	Elektromyogramm
IDCA	Idiopathische cerebelläre Ataxie
ADCA	autosomal-dominante cerebelläre Ataxie
sPNP	sensible Polyneuropathie
FRDA	Friedreich Ataxie
EOCA	early onset cerebelläre Ataxie
TA	M. tibialis anterior
GA	M. gastrocnemius
RF	M. rectus femoris
BF	M. biceps femoris

9.2 Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen

Lehrstuhl für Neurophysiologie
 PHYSIOLOGISCHES INSTITUT
 Medizinische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München
 Vorstand: Professor Dr. G. ten Bruggencate

Physiologisches Institut, Pettenkoferstrasse 12, 80336 München

Studientitel: **Untersuchungen zur Pathophysiologie des Kleinhirns unter dem Aspekt unterschiedlicher Formen des motorischen Lernens.**

Prof. Dr. Florian Kolb
 Pettenkoferstrasse 12
 80336 München
 Telefon: 49-89/5996-224
 Telefax: 49-89/5996-216
 e-mail: u7224ah@mail.lrz-muenchen.de
<http://www.lrz-muenchen.de/~kolb/kolb.htm>

Aufklärungsbogen: **posturale Reflexe**

Probanden-/Patienteninformation und Einverständniserklärung

2 Januar 2001

Wie heißt die Untersuchung? Wir möchten Sie einladen, an einer Untersuchung zur Bedeutung des Kleinhirns an motorischen Lernprozessen teilzunehmen. Wir untersuchen Patienten mit Kleinhirnstörungen und gesunde Kontrollpersonen.

Wer führt die Untersuchung durch? Die Untersuchung wird durchgeführt von Frau Prof. Dr. D. Timmann und Herrn Prof. Dr. F.P. Kolb. Frau Timmann arbeitet als Assistenzärztin in der neurologischen Universitätsklinik Essen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.-C. Diener; Tel.: 0201-723-2594) und Herr Kolb ist am Physiologischen Institut der Universität München (Institutsvorstand Prof. Dr. G. ten Bruggencate, Tel.: 089-5996-252) tätig.

Was wird gemacht? Die Untersuchung soll helfen zu klären, welche Bedeutung das Kleinhirn für motorische Lernvorgänge hat. Dafür werden sogenannte posturale Reflexe untersucht. Sie stehen auf einer Meßplattform, die fortlaufend ihren Körperschwerpunkt registriert, der Ihnen über einen Bildschirm angezeigt wird. Die Meßplattform wird kontinuierlich-sinusförmig oder nur kurzzeitig-rampenförmig ausgelenkt. Über Kopfhörer werden Sie gleichzeitig Töne hören. Ihre Atmung wird über eine Nasen-Sonde registriert. Mittels Oberflächenelektroden werden von Muskeln der Beine, des Rückens und des Bauchs die Reflexantworten gemessen. Die Oberflächenelektroden werden auf die vorher rasierte und mit Alkohol entfettete Haut geklebt. Die gesamte Untersuchungszeit beträgt ca. 1 1/2 Stunden. Während dieser Zeit wird über Oberflächenelektroden Ihre Herzrhythmus (EKG) kontinuierlich und über eine Oberarmmanschette Ihr Blutdruck im Abständen von etwa 10 Minuten überwacht.

Risiken und Nebenwirkungen Die Rasur und die Behandlung mit Alkohol kann zu einer kurzzeitigen Irritation der Haut führen.

Was ist das Ziel der Untersuchung? Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung hat für Sie persönlich keine direkte diagnostische, therapeutische oder prognostische Bedeutung. Es handelt sich um eine rein wissenschaftliche Untersuchung. Es soll die Frage beantwortet werden, ob Lernen von motorischen Aufgaben bei gestörter Kleinhirnfunktion prinzipiell unmöglich oder aber möglich, wenn auch erschwert ist. Das hat praktische Bedeutung für die Rehabilitation von Patienten mit Kleinhirnstörungen, z.B. bei der Beantwortung der Frage, ob eine krankengymnastische Behandlung grundsätzlich sinnvoll ist.

Vertraulichkeit der Untersuchungsergebnisse Alle Untersuchungsergebnisse werden streng vertraulich behandelt. Bei einer wissenschaftlichen Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse bleibt Ihre Anonymität gewahrt.

Einverständniserklärung

Ich habe den vorliegenden Aufklärungsbogen gelesen. Alle meine Fragen sind von den Untersuchern beantwortet worden. Ich habe verstanden, daß die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und von mir jederzeit abgebrochen werden kann. Meine Unterschrift bestätigt, daß ich den Aufklärungsbogen gelesen habe und daß ich bereit bin an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Datum: _____ Unterschrift des Probanden _____

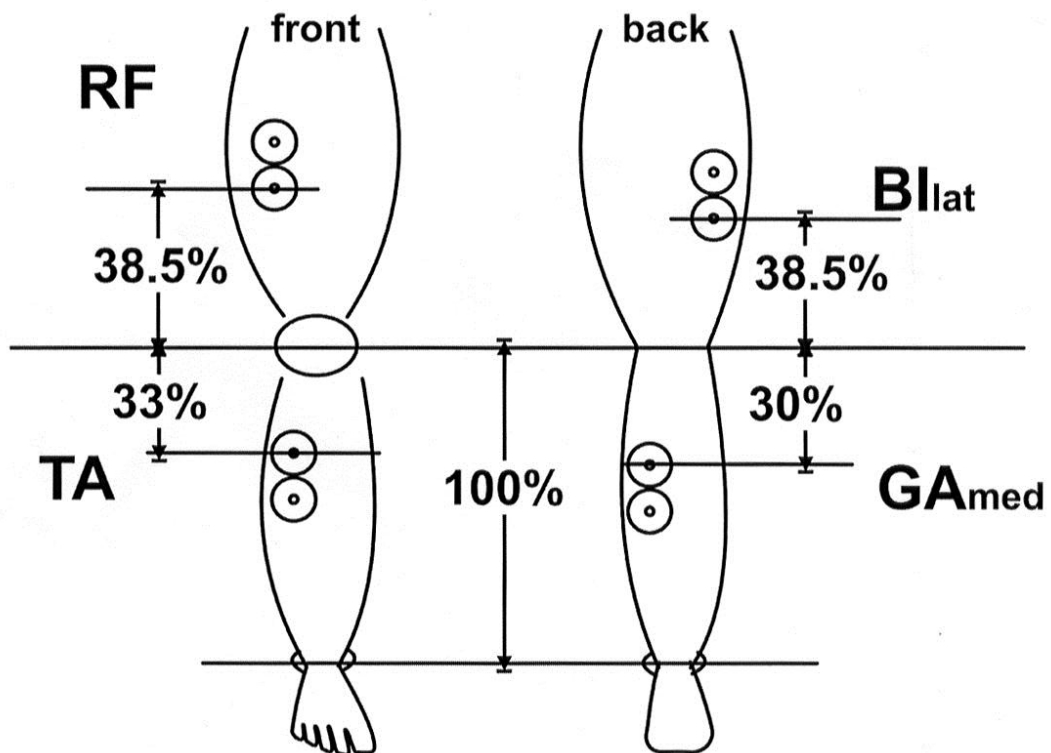
Unterschrift des Projektleiters _____

9.3 Position der Oberflächenelektroden für das EMG

Placement of electrodes

name:

date:



Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei den Patienten und Probanden bedanken, die sich zu den Experimenten bereit erklärt haben und die damit verbundenen Unannehmlichkeiten auf sich genommen haben. Ohne ihren Einsatz wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Frau Prof. Timmann-Braun möchte ich an dieser Stelle vielmals für die Rekrutierung der Patienten danken.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Kolb, danke ich herzlichst für seine Geduld mit mir und mit dem Fortschritt dieser Arbeit. Vor allen aber möchte ich Herrn Kolb für die gute Anleitung sowie für seine immerwährende Unterstützung und Ermutigung danken.

Herrn Dr. Kutz danke ich herzlich für die Ratschläge bei der statistischen Auswertung der Daten.

Florian Böhringer danke ich für die Hilfestellung bei den grafischen Abbildungen, seine aufmunternden Worte und seine Geduld mit mir. Bei Annemarie Schneider, Mona Richter-Eschment und Monika Gratzke möchte ich mich für die vielen Zusprüche bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Thomas Kaulich. Durch seine Unterstützung und Ermutigung ist diese Arbeit zu einem erfolgreichen Ende gebracht worden. Dafür, und für so vieles mehr, wofür an dieser Stelle kein adäquater Platz zur Verfügung steht, werde ich Dir stets dankbar sein.

Diese Arbeit möchte ich meinen Eltern Brunhilde und Horst Föhre widmen. Ihnen verdanke ich die Möglichkeit zu dem Studium der Medizin und zur dieser Promotion.